



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TRATAMENTOS PERIODONTAIS EM DIABÉTICOS

Trabalho submetido por
Ana Margarida Saraiva Pires
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2014



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TRATAMENTOS PERIODONTAIS EM DIABÉTICOS

Trabalho submetido por
Ana Margarida Saraiva Pires
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Armanda Amorim

Setembro de 2014

Dedicatória

“Nunca tenha certeza de nada, porque a sabedoria começa com a dúvida.”

Sigmund Freud

Agradecimentos

Ao finalizar esta grande etapa da minha carreira acadêmica, não queria deixar de agradecer a todos os que fizeram parte dela e da forma como a modularam:

À minha Orientadora de tese, Prof. Doutora Armanda, por toda a amabilidade, incentivo, disponibilidade, orientação, apoio e cooperação, e sem a qual não teria conseguido atingir esta meta.

Quero agradecer, especialmente, aos impulsionadores do meu gosto pela Periodontologia desde o 3º ano de pré-clínico, Mestre Alexandre Santos e ao Prof. Doutor Francisco Proença, nas primeiras noções de Periodontologia teórica.

O meu muito obrigado por todos os incentivos, por toda a ajuda e disponibilidade no decorrer do 4º e 5º ano na clínica, por parte de todo o departamento de Periodontologia.

Felicitos e agradeço aos professores do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz e a todos os Docentes Clínicos por todos as ferramentas de trabalho que me proporcionaram, conhecimento e prática, bem como à equipa de Triagem/Urgências.

Quero agradecer aos meus Pais, pela educação e formação que me proporcionaram. Agradeço pelo incentivo sempre presente, apoio e motivação. Obrigada por toda a confiança em mim depositada e por nunca porem em causa as minhas capacidades.

Agradeço aos meus Padrinhos de Batismo, que me ajudaram ao longo destes cinco anos de Universidade, tanto profissionalmente, como emocionalmente.

Quero agradecer a uma pessoa muito importante, o meu melhor amigo, parceiro de box e companheiro, João Carlos Delgado, que sempre me incentivou a alcançar os meus objetivos, deu-me motivação, confiança e coragem durante todo este percurso.

Agradeço a todos os amigos e amigas me apoiaram de algum modo durante toda a minha vida académica até ao momento e por acreditarem sempre em mim.

Resumo

Diabetes mellitus é uma doença metabólica que abrange grande parte da população mundial. Nesta patologia, a escassez de insulina ou resistência à mesma, levam a um estado inflamatório que pode levar a alterações orais, como candidíase, aftas e doença periodontal como são caso de gengivite e periodontite.

Para além da nefropatia, neuropatia, retinopatia, alterações vasculares, atraso na cicatrização, também a periodontite é considerada uma complicação da Diabetes Mellitus.

Gengivite é um estado inflamatório da gengiva, induzido pela placa bacteriana, que é reversível com higiene oral.

Periodontite é uma doença infecciosa de etiologia multifatorial, irreversível, que afeta o periodonto, em que os microrganismos da placa bacteriana, resposta imunológica do hospedeiro e outros fatores etiológicos destroem os tecidos de suporte dos dentes.

É possível observar, na presença desta patologia, alterações imunológicas com correlação sistémica como aterosclerose, efeitos adversos na gravidez, doença cardiovascular, doenças respiratórias e diabetes.

Existe uma relação bidirecional entre estas duas doenças. Os níveis de glucose aumentam tanto no sangue, como fluido crevicular, o que permite às bactérias periodontopatogénicas, multiplicarem-se e crescerem neste meio com nutrientes.

Os mediadores inflamatórios agravam tanto o estado do periodonto como o controlo glicémico por aumento da resistência à insulina.

Médicos dentistas podem ter um papel fundamental no diagnóstico de diabetes em doentes de risco no consultório dentário.

Por outro lado, tratamento periodontais como raspagem, alisamento radicular, antibióticos, *full-mouth disinfection* e melatonina, podem ter um efeito positivo no controlo da diabetes mellitus, visto que estudos comprovam a descida de valores de HbA1c após terapia periodontal.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, Periodontite, Tratamentos periodontais, HbA1c

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disorder that affects a great part of worldwide population.

In this pathology, there is a lack of insulin or insulin resistance that promotes an inflammatory state which reports to oral changes like candidiasis, ulcers and periodontal diseases as gingivitis and periodontitis.

Besides nephropathy, neuropathy, retinopathy, vascular changes and delayed healing, periodontitis is also considered as a diabetes mellitus complication.

Gingivitis is an inflammatory state induced by the biofilme dental that is reversible by oral hygiene.

Periodontitis is an infectious disease with multifactorial etiology, irreversible, that occurs in the periodontium, in which the microorganisms of the biofilme dental, host response and other etiological factors, destroy tooth support tissue.

In the presence of this disease, it is possible to see, in the presence of this disease, immunologic changes with systemic correlation like atherosclerosis, adverse effects on pregnancy, cardiovascular disease, breath disease and diabetes.

There is a bidirectional relationship between these two diseases. Blood glucose level increases in the blood and crevicular fluid, which allows periodontium pathogenic bacterias to reproduce themselves in this nutritious ambient.

The inflammatory mediators aggravate the periodontal status and the glycaemic control through an increasing in insulin resistance.

Dentists could have a fundamental role in diagnosis of diabetes in high risk patients in the dental office.

On the other hand, periodontal treatments like scaling and root planing, antibiotics, full-mouth disinfection and melatonin, could have a positive effect on diabetes mellitus control, since those studies prove to cause reduction in HbA1c levels after periodontal therapy.

Key-words: Diabetes mellitus, Periodontitis, Periodontal therapy, HbA1c

Índice	
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	8
Lista de siglas e abreviaturas	9
Introdução	10
Desenvolvimento	
1. Diabetes Mellitus	
1.1 Fisiologia pâncreas	11
1.2 Definição diabetes	12
1.3 Epidemiologia	13
1.4 Etiologia	14
1.5 Diagnóstico	15
1.6 Classificação: Tipo I/Tipo II	17
1.7 Complicações	20
1.8 Medicação	21
1.9 Imunologia nos diabéticos	25
1.10 Alterações orais em diabéticos	26
2. Doença Periodontal	
2.1 Periodonto	28
2.2. Definição	30
2.3 Epidemiologia	31
2.4 Etiologia	31
2.6 Diagnóstico	38
2.7 Classificação	44
2.8 Plano de Tratamento	51
2.10 Periodontite e Doenças Sistémicas	63
3 – Periodontite e Diabetes <i>Mellitus</i>	
3.1 Correlação periodontite e diabetes <i>Mellitus</i>	65
3.2 Periodontologia na DM	73
3.3 Tratamentos periodontais em diabéticos	75
Conclusão	89
Bibliografia	92

Índice de figuras

Figura 1 - Destrução do tecido conjuntivo na periodontite crónica _____	48
--	----

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Etiologia dos vários tipos de diabetes_____	13
Tabela 2 - Critérios da ADA para diagnóstico_____	16
Tabela 3 - Vantagens e desvantagens do teste de HbA1c_____	16
Tabela 4 - Patogénese da Periodontite_____	46
Tabela 5 - Marcadores inflamatórios e seus efeitos_____	71
Tabela 6 - Resultado do estudo_____	79
Tabela 7 - Variação dos níveis de HbA1c (antes e após tratamento)_____	81

Lista de siglas e abreviaturas

AAP – Academia Americana Periodontologia

ADA – *American Diabetes Association*

AGEs – *advanced glycation end products*

AZ – Azitromicina

BOP – *Bleeding of proping*

CAD – Cetoacidose

CRP – Proteína C reactiva

DM – *Diabetes mellitus*

DNA – *desoxiribonucleic acid*

EHH – Estado hiperosmolar hiperglicémico

GCF – Fluido crevicular gengival

GIP – *gastric inhibitory polypeptide*

GLIP-1 – *gluagon-like peptide-1*

GPJ – Glicose plasmática em jejum

HbA1c – Hemoglobina glicosilada

HDL – *High Density Lipoprotein*

Hs-CRP – sensibilidade da proteína C-reativa

IL-1 β – Interleucina 1 beta

Ig – Imunoglobulina

IG – Índice gengival

IP – Índice de placa

IRS – Substrato do recetor de insulina

LDL – *Low Density Lipoprotein*

LPs – Lipopolissacáridos

MMPs – Metaloproteinases da matriz

PGE2 – Prostaglandina E2

PMN's – Leucócitos Polimorfonucleares

RANK – recetor ativador nuclear kappa B

RNA_m – *ribonucleic acid messenger*

TAS – Tecido adiposo subcutâneo

TNF- α – Fator de necrose tumoral

TRG – Triglicéridos

Introdução

Saúde oral e periodontal deviam ser integradas no controlo de diabetes (Kiran, Arpak, Unsal, & Erdogan, 2005). Embora as lesões de cárie tenham diminuído nos países em desenvolvimento, a doença periodontal continua a crescer, mostrando, pelo menos, valores estáveis de prevalência e incidência (Slavicek & Slavicek, 2008).

Enquanto os efeitos da diabetes na periodontite estão claramente demonstrados, ainda há limites sobre a influência que a periodontite tem na diabetes. Esta induz condições sistémicas pela translocação de microrganismos periodontais e produtos do biofilme do fluido crevicular gengival para a circulação (Chang & Lim, 2012).

Uma vez que a microbiota periodontal de doentes com DM é similar à dos não diabéticos, outros fatores como hiperglicemia e anormalidades na resposta imune do hospedeiro frente às infeções orais podem ser os responsáveis pela maior prevalência da complicação em diabéticos (Alves, Andion, Brandão, & Menezes, 2007).

A prevalência da doença periodontal é de 12% e o risco relativo de doença periodontal aumenta para 50% em casos de diabéticos (Slavicek & Slavicek, 2008).

E não é apenas a diabetes um fator de risco para a periodontite, visto que a periodontite contribui para um controlo negativo da glicémia (Preshaw *et al.*, 2011).

A associação entre diabetes e perda dentária é maior em jovens do que em idosos (Slavicek & Slavicek, 2008).

Sugere-se que a severidade da periodontite é um fator de risco que compromete a diabetes. Para além disso, a prevalência e a severidade de complicações não orais, incluindo retinopatia, neuropatia diabética, proteinúria e complicações cardiovasculares estão relacionadas como a severidade da periodontite (Comisso *et al.*, 2011).

O impacto da periodontite na HbA_{1c} foi visto num estudo de 5 anos em doentes não diabéticos. Este valor subiu em relação aos doentes sem periodontite (Preshaw *et al.*, 2011).

Algumas meta-análises referem que tratamento periodontal efetivo resulta em redução de HbA_{1c} (Preshaw *et al.*, 2011). Observou-se que a terapia periodontal reduzia as necessidades de insulina pelo diabético (Watanabe, 2011).

É benéfico o controlo da infeção por meios mecânicos como o alisamento, e a associação deste com doxiciclina, prevenindo a glicosilação da matriz extracelular. (Chang & Lim, 2012)

1 - DIABETES

1.1 Fisiologia do pâncreas

Para regular o metabolismo da glicose, ácidos gordos e aminácidos, o pâncreas endócrino segrega hormonas peptídeas, insulina e glucagon. Sabe-se que este órgão segrega para além da insulina, também somatostatina, polipéptido pancreático e amilina (Costanzo, 2000). Desta forma podemos dividir o pâncreas em dois importantes componentes: os ácinos e ilhéus de Langherhans. O suco digestivo é segregado para o duodeno pelos ácinos, já a insulina e o glucagon vão para o sangue pela atividade dos ilhéus de Langherhans (Guyton & Hall, 2006).

Estes ilhéus, são cerca de 2% do pâncreas com cerca de 0,3 milímetros de diâmetro, são constituídas por 2500 células α , β , δ . Estruturalmente, as células β encontram-se no núcleo central e as células α no bordo extremo, tendo no meio das anteriores as células δ (Costanzo, 2000).

60% dos ilhéus são células β que produzem insulina e amilina, 25% são células α originam glucagon, e 10% do total são células δ que expelem somatostatina. O polipéptido pancreático é produzido pela célula PP, não tendo a sua função totalmente esclarecida (Guyton & Hall, 2006).

A insulina é secretada quando existe grande quantidade de hidratos de carbono (principalmente na dieta), permitindo a sua utilização intracelular. O excesso calórico é armazenado sob a forma de gordura corporal podendo ser metabolizada por glicogénese hepática onde é reconvertida em glicose, armazenando na forma de Glicogénio, tanto no fígado como nos músculos. No tecido adiposo é armazenada toda a energia que não pode ser convertida em glicogénio através da insulina. Por outro lado, a insulina participa na conversão de aminoácidos em proteínas, inibindo, o catabolismo das proteínas que estão já presentes nas células (Guyton & Hall, 2006).

Estruturalmente, a insulina tem uma ligação dissulfeto que une duas cadeias de aminoácido, A e B, sendo que apenas na presença dessa ligação é que existe atividade.

A síntese é controlada pelo gene do cromossoma 11, o RNAm controla a síntese ribossómica da pré-proinsulina de 86 aminoácidos, com 11.500 de peso molecular. Esta contém quatro péptidos: um sinal, cadeias A com 21 aminoácidos e B com 30 aminoácidos e o péptido conector. O primeiro produz pro-insulina, com cerca de 9000 de peso molecular, que se dirige ao retículo endoplasmático, onde, com a ajuda do péptido conector se estabelecem ligações dissulfeto. No aparelho de Golgi, a

concentração de proinsulina e das proteases remove o péptido conector, formando-se a insulina. (Costanzo, 2000)

Depois de segregada no sangue, a semi-vida da insulina é de seis minutos, sendo eliminada da circulação dentro de 10 a 15 minutos e degradada pela insulinase nos rins, músculos, mas principalmente no fígado (Guyton & Hall, 2006).

Existem vários fatores que participam na secreção de insulina por parte das células β , sendo o mais preponderante a glicose. A síntese de insulina é estimulada a partir de níveis superiores a 3,9 mmol/l, isto é 70 mg/dl de glicose (Braunwald *et al.*, 2002).

1.2. Definição de diabetes

Define-se como diabetes um distúrbio metabólico que se caracteriza por um aumento de glicose no sangue, (hiperglicemia), e por deficiência parcial ou absoluta de insulina (Kidambi & Patel, 2008; Slavicek & Slavicek, 2008). Existem fatores causais correlacionados para a presença desta doença como são o caso de fatores genéticos, ambientais e estilo de vida; podendo levar a redução da secreção de insulina, diminuição da utilização da mesma e o aumento da produção de glucose (Braunwald *et al.*, 2002; Kahn, Cooper, & Del Prato, 2014).

É uma síndrome resultante do metabolismo defeituoso de hidratos de carbono, lípidos e proteínas (Mealey & Oates, 2006). A classificação desta patologia tem duas divisões, tipo I e II (Braunwald *et al.*, 2002).

O tipo I, insulín dependente, caracteriza-se por uma destruição autoimune das células β , o que leva à deficiência de insulina (Slavicek & Slavicek, 2008), subtipo IA ou por esta deficiência associada a tendência de desenvolver cetose, subtipo IB (Braunwald *et al.*, 2002). Este último subtipo não apresenta marcadores imunológicos indicadores do processo autodestrutivo, ao contrário do tipo IA em que os marcadores inclusivamente podem ser usados para diagnóstico ou identificar o risco para a doença (Mealey & Oates, 2006).

Embora este tipo esteja maioritariamente em doentes jovens, muitos conhecem o diagnóstico antes do final da adolescência, cerca de 15 a 30% são doentes com mais de 30 anos. Nestes doentes a autodestruição é mais lenta (Braunwald *et al.*, 2002; Mealey & Oates, 2006; Kidambi & Patel, 2008).

O tipo II, não insulínica, “doença silenciosa” caracteriza-se por uma resistência à insulina, secreção inadequada de insulina em resposta a variados graus de sobrenutrição, inatividade, excesso de peso, obesidade e resistência insulínica e produção aumentada de glicose, traduzido por uma diminuição da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito metabólico da insulina (Braunwald *et al.*, 2002; Slavicek & Slavicek, 2008; Nolan, Damm, & Prentki, 2011; Kahn *et al.*, 2014).

Existem outros tipos de diabetes, como a diabetes gestacional (Braunwald *et al.*, 2002). Diabetes gravídica pode ser responsável por má-formações congénitas e morte perinatal. (Nolan *et al.*, 2011), bem como outros tipos diabetes enumerados na tabela 1.

Tabela 1 – Etiologia dos vários tipos de diabetes (adaptado de (Kidambi & Patel, 2008))

TIPO	ETIOLOGIA
DM tipos I	Autodestruição das células β
DM tipo II	Resistência à insulina
Diabetes Gravídica	Secundária à resistência insulínica (associada a hormonas placentárias) e deficiência relativa de insulina na 2ª metade da gravidez.
Diabetes monogénico	Raro, defeitos genes específicos, defeitos genéticos na ação da insulina, insulina tipo A resistente
Doenças do pâncreas exócrino	Disfunção pancreática exócrina, pancreatite/ neoplasma pancreático, pancreatectomia, quisto fibroso, hemocromatose
Patologias Endócrinas	Excreção de hormonas excessiva, que impedem ação da insulina Hipertiroidismo, Síndrome de Cushing, Acromegália, Feocromocitoma
Diabetes induzido por fármacos ou químicos	Glucocorticoides, Ácido nicotínico, Diuréticos tiazídicos, Agonista de β -adrenérgicos
Infeções	Citomegalovirus, Rubéola
Síndromes genéticas	Síndrome Down, Síndrome Klinefelter, Síndrome de Turner
Diabetes imunológico	Síndrome Stiffman, Anticorpos do recetor anti-insulina

1.3. Epidemiologia

Em todo o mundo a prevalência de DM em adultos estava estimada em cerca de 4% em 1995 o que corresponde a 135 milhões, mas foi prevista por epidemiologistas que em 2005 este valor passasse para 5,4%, com maior envolvimento dos países desenvolvidos e que em 2025 este valor passe para 300 milhões (Slavicek & Slavicek, 2008).

Num estudo de Sara Wild *et al.* (2004) in Rato (2010) foi estimada uma prevalência de DM a nível mundial, incluindo todos os grupos etários, de 2,8% em 2000 e 4,4% em 2030.

Um crescimento de 42%, de 51 para 72 milhões será observado em países em desenvolvimento e de 170%, de 84 para 228 milhões em países desenvolvidos (Slavicek & Slavicek, 2008).

Em 2013, 382 milhões de pessoas têm diabetes, este número espera-se que cresça para 592 milhões em 2035 (Guariguata *et al.*, 2013).

Aproximadamente cerca de um terço dos casos de diabetes não são diagnosticados nos estádios mais iniciais da doença (Slavicek & Slavicek, 2008).

O crescimento desta doença ao longo dos anos pode dever-se à crescente urbanização e sedentarismo, alterando o estilo de vida, isto é, dieta altamente energética e atividade física reduzida, sobretudo nos países desenvolvidos (Nolan *et al.*, 2011; Guariguata *et al.*, 2013).

Cerca de 85 a 90% dos doentes são diabéticos do tipo II, enquanto que entre 5 a 10% são diabéticos do tipo I (Mealey & Oates, 2006). Cerca de 74% dos doentes têm mais do que 50 anos e 69% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, enquanto que 29% nos países desenvolvidos (Nolan *et al.*, 2011; Guariguata *et al.*, 2013).

1.4. Etiologia

1.4.1 Fatores genéticos, epigenéticos e ambientais

Diferenças na suscetibilidade genética associadas a fatores ambientais durante a gestação, na infância e resto da vida são fatores que contribuem para o desenvolvimento da diabetes (Nolan *et al.*, 2011).

Avanços na tecnologia e análises permitem identificar a ligação de alguns genes com diabetes tipo II (Kahn *et al.*, 2014).

O primeiro gene identificado foi o PPARG, usando vários estudos de genoma, mais de 50 genes loci estavam ligados com DM II, para além disso, 53 loci foram associados a concentrações de insulina e glicose, em que 33 foram relacionados a diabetes (Kahn *et al.*, 2014).

Embora a maior parte se associe à obesidade (FTO) e resistência insulínica (PPARG, IRS1, FTO, KLF14), a grande maioria interfere com as células β .

Epigeneticamente, relacionou-se a diabetes gestacional com diabetes após o nascimento, ao contrário do que acontece em mães não diabéticas (Nolan *et al.*, 2011).

O desenvolvimento intrauterino estabelece ligação com a mãe, levando a mudanças na expressão genética e epigenética, pondo em risco o desenvolvimento de obesidade e diabetes (Kahn *et al.*, 2014).

A vitamina B12 deficiente durante a gravidez está associada ao desenvolvimento de adipócitos na infância e resistência insulínica, tal como vitamina D em que há um armazenamento de ferro, interferindo na patogénese da diabetes (Nolan *et al.*, 2011).

Exposição a poluentes orgânicos, como pesticidas e plásticos, afetam as células endócrinas e aumentam o risco para diabetes. Estilo de vida sedentário está associado a obesidade e diabetes tipo II, tal como o baixo nível socioeconómico, depressão, privação de sono, apneia obstrutiva do sono, têm um papel na patogenia da mesma. (Nolan *et al.*, 2011).

A composição da nutrição parece ser um fator importante, como numa dieta rica em gorduras, gordura saturada, no desenvolvimento de obesidade, resistência insulínica, disfunção de células β e intolerância à glucose (Kahn *et al.*, 2014).

A mudança da população do meio rural para o urbano, contribui para o aumento destes problemas, mudanças de uma dieta de baixa energia e fibrosa, para dieta altamente energética com conteúdo rico em açúcar e gordura (Nolan *et al.*, 2011).

1.5 Diagnóstico

Existem 3 métodos de identificar a diabetes. O primeiro que se baseia na associação dos sintomas com uma concentração de glucose no sangue aleatória superior a 200 mg/dl, isto é mais de 11 mmol/l. A medição da glicémia é feita em qualquer momento do dia sem saber quando foi a última refeição (Mealey & Oates, 2006).

Outro, baseia-se no espectro de glucose plasmática em jejum (GPJ), Sendo a tolerância á glicose dividida em 3 categorias: valores normais está GPJ $<6,1$ mmol/l que significa 110 mg/dl, valores de GPJ $\geq 6,1$ mmol/l, isto é 110 mg/dl, mas inferior a 7,0 mmol/l que corresponde a glucose plasmática comprometida e diagnóstico de DM define-se quando os valores de GPJ $\geq 7,0$ mmol/l ou 126 mg/dl (Mealey & Oates, 2006).

Este teste é considerado o mais fidedigno. Somando os sintomas clássicos de DM à hiperglicemia é suficiente para o diagnóstico. Os sintomas clássicos de ambos os

tipos de DM são poliúria, nictúria, polidipsia, perda de peso, visão turva e cansaço (Kidambi & Patel, 2008).

Por fim o nível plasmático de glicose 2 horas após ingestão, quando superior a 200 mg/dl (11,1mmol/l) durante um teste de tolerância à glucose oral, em que são ingeridos 75 mg de glucose dissolvida em água (Mealey & Oates, 2006).

Tabela 2 – Critérios da ADA para diagnóstico (adaptado de (Mealey & Oates, 2006))

	Normal	Diabetes
Glucose plasmática em jejum	<100	≥126
Glucose aleatória		≥200 + sintomas DM
Nível plasmático de glicose 2 horas após ingestão	<140	≥200

A medição da hemoglobina A1c é defendida por alguns investigadores como um meio a ter em conta no diagnóstico da DM. Em doentes que está diagnosticada diabetes, a hemoglobina A1c é usada para monitorizar o controlo glicémico, mas não serve de diagnóstico para DM, pois não é um *gold standard* e muitos países não têm acesso a este recurso (Mealey & Oates, 2006).

Hemoglobina glicosilada é formada continuamente nos eritrócitos como produto de uma reação não enzimática entre a glucose e a proteína hemoglobina, que carrega o oxigénio. A ligação entre a glucose e a hemoglobina é estável, ficando esta glicosilada durante a vida do eritrócito (123 +/- 23 dias). Desta forma, o teste de HbA1c mede os níveis de hemoglobina glicosilada e estima a média de glucose sanguínea entre 30 a 90 dias (Botero *et al.*, 2013).

Altos níveis de glucose sanguínea significam alto nível de HbA1c, sendo o valor normal de 6%. Um valor alto de HbA1c tem correlação com desenvolvimento de complicações diabéticas (Mealey & Oates, 2006).

Tabela 3 – Vantagens e desvantagens de testar HbA1c (adaptado de (Florkowski, 2013))

Vantagens	Desvantagens
Indicativo de glicémia crónica	Resultados podem ser afetados por hemólise e outras condições como
Mais conveniente, rápida e necessário apenas uma amostra	<ul style="list-style-type: none"> ◦ aumento do <i>turn-over</i> das células sanguíneas (reduzindo HbA1c), ◦ diminuição de <i>turn-over</i> (aumenta HbA1c) ◦ doenças crónicas.
Válida comparando com resultados clínicos	
Menor variabilidade intrapessoal, comparando com a glucose em jejum	
Maior estabilidade pré-analítica, comparando com glucose plasmática. (hemoglobina g)	Alguna variabilidade com a idade e grupos étnicos
	Mais dispendioso.

Outras proteínas sanguíneas podem também ser glicosiladas, como é o caso da albumina que tem uma semi-vida de 2 a 3 semanas. Desta forma, é um teste com menor intervalo de tempo. (Mealey & Oates, 2006)

1.6 Classificação

1.6.1 DM Tipo I - Diabetes *mellitus* dependente de insulina tem como causa principal a destruição das células β , por um processo autoimune (Costanzo, 2000). Infecções virais, distúrbios autoimunes e a hereditariedade podem estar envolvidos na destruição das células beta, que se pode desenvolver de forma muito abrupta, levando a uma secreção deficiente de insulina ou mesmo ausência da mesma que é responsável por alterações do metabolismo de hidratos de carbono, proteínas e lípidos (Costanzo, 2000; Guyton & Hall, 2006; Kidambi & Patel, 2008).

Por outro lado, a dependência de insulina pode dever-se a perda de tecido pancreático, como por exemplo em casos de pancreatite, remoção cirúrgica, destruição glandular por quistos fibrosos (Kidambi & Patel, 2008).

A suscetibilidade genética nos indivíduos não se expressa no nascimento, isto é, a massa de células beta é normal no início de vida, perdendo-se aos poucos durante meses ou anos (Kidambi & Patel, 2008). A autodestruição pode ser desencadeada por infecções ou estímulo ambiental, desta forma, antes dos sinais clínicos, há já a presença de marcadores imunológicos (Braunwald *et al.*, 2002).

A menor captação da glucose para o interior das células leva a um aumento da sua concentração no sangue, a uma diminuição do aproveitamento da glucose e a um aumento da gliconeogénese (Costanzo, 2000).

A insulina, gradualmente, vai perdendo eficácia. A intolerância à glucose, inicialmente, não existe, mas a partir do momento que cerca de 80% das células beta foram destruídas, tanto as manifestações clínicas são evidentes como a intolerância à glucose, mesmo com células beta funcionais residuais. Numa primeira fase, chamada de “lua-de-mel”, há um controle glicémico por parte da insulina residual, mas quando esta termina há uma dependência de insulina exógena por destruição total das células beta (Braunwald *et al.*, 2002).

Uma maior lipólise de ácidos gordos, leva a uma maior conversão dos mesmos em cetoácidos nos tecidos. As proteínas são transformadas em aminoácidos, aumentando assim a sua concentração no sangue (Costanzo, 2000).

Os principais sinais de DM tipo I são diurese osmótica, poliúria e polidipsia, devido ao aumento da concentração de glucose no sangue que aumenta a carga de glucose filtrada, excedendo a capacidade de absorção do túbulo proximal, sendo que a glucose atua como soluto osmótico na urina. Outro sinal é ainda a hiperpotassémia, visto que a insulina causa deslocamento de potássio para fora das células (Costanzo, 2000).

Existem determinados sinais indicadores de DM tipo I (Guyton & Hall, 2006).

Primeiro, a glicose no sangue atinge valores muito elevados, tanto por redução da utilização periférica da mesma, como por maior produção desta. Este aumento vai levar a uma excreção de glicose na urina (Guyton & Hall, 2006).

Em valores 10 vezes superiores a esta concentração, há desidratação geral, por aumento da pressão osmótica nos líquidos extracelulares, passando a água do interior das células para o exterior. Por outro lado, há diurese osmótica por perda de glicose na urina, reduzindo a reabsorção de líquidos nos túbulos (Guyton & Hall, 2006).

Assim, a glicose sanguínea é responsável por poliúria, que nos reporta para um quadro de desidratação, manifestada por polidipsia (Guyton & Hall, 2006).

Ao fim de algum tempo, se a glicose sanguínea não for bem controlada, ocorrerão alterações vasculares responsáveis por aporte sanguíneo reduzido de que resultarão alterações estruturais e funcionais no organismo tais como risco de problemas cardíacos, derrames, doença renal, e em fases mais avançadas: retinopatia, cegueira, isquemia e gangrena dos membros inferiores (Guyton & Hall, 2006).

Outras complicações incluem manifestações neurológicas por neuropatia periférica e ainda disfunção do sistema nervoso autónomo. Com expressão clínica manifestados por alteração dos reflexos cardiovasculares, insuficiência do controle vesical e hipossensibilidade das extremidades (Guyton & Hall, 2006).

A cetoacidose metabólica é uma complicação grave desta patologia pode levar ao coma diabético e à morte, sendo apenas evitada com alto teor de insulina. Esta complicação ocorre por aumento do metabolismo dos lípidos, há uma maior libertação de ácido acetoacético e ácido β -hidroxibutírico (Costanzo, 2000; Guyton & Hall, 2006).

Quanto ao tratamento para restabelecer a capacidade do corpo para armazenar hidratos de carbono, lípidos e proteínas, retornando os valores sanguíneos dos nutrientes e eletrólitos ao normal, consiste na terapêutica de substituição de insulina (Costanzo, 2000; Kidambi & Patel, 2008).

1.6.2. DM Tipo II - Distúrbio heterogêneo com uma etiologia complexa, devido a interferências ambientais, genéticas e epigenéticas em indivíduos suscetíveis (Braunwald *et al.*, 2002; Nolan *et al.*, 2011).

Relativamente à fisiologia, há 3 modificações presentes, sendo elas: secreção insuficiente de insulina, resistência periférica à insulina e formação hepática exagerada de glicose. Muitos casos de sobrenutrição e obesidade não desenvolvem DM ou esta surge tardiamente, isto deve-se a um armazenamento das calorias no tecido adiposo subcutâneo (TAS), em vez de no coração, músculo-esquelético, fígado e células β dos ilhéus (Nolan *et al.*, 2011).

Inicialmente, a tolerância à glicose mantém-se, pois as células beta conseguem compensar esta situação aumentando a produção de insulina, mas isto não se mantém assim (Mealey & Oates, 2006; Nolan *et al.*, 2011),

Nos casos de DM tipo II há falta de resposta adaptativa. Para o desenvolvimento da mesma há efeitos metabólicos como:

- Inabilidade das células β para compensar
- Aumento da secreção de glucagon
- Resposta incretina reduzida
- Expansão TAS prejudicada e inflamação do tecido adiposo
- Aumento de produção de glucose endógena
- Aumento resistência periférica à insulina (Nolan *et al.*, 2011)

Há, então elevações na glicose pós-prandial. Depois há um declínio na produção de insulina e aumento da produção hepática de glicose (glicogénese) e menor captação pelo músculo e tecido adiposo (Braunwald *et al.*, 2002; Kahn *et al.*, 2014).

A glucose passa a ficar armazenada noutros sítios como o fígado, coração, músculo e pâncreas, o que aumenta o dano tecidular. Em casos mais graves, há necessidade de terapia com insulina (Nolan *et al.*, 2011).

Em indivíduos jovens com DM tipo II, há a associação com a obesidade, frequentemente, mantém-se desconhecida (não diagnosticada), podendo existir pelo menos 10 anos sem diagnóstico e é de difícil controlo porque a hiperglicemia aparece gradualmente e a maioria das vezes sem sinais ou sintomas (Costanzo, 2000; Kidambi & Patel, 2008; Nolan *et al.*, 2011).

Este tipo pode também ser associado a obesidade. Tem como causa principal o fato dos tecidos efetores serem resistentes à insulina. Sendo que as células β segregam

insulina normalmente, o problema reside nos recetores do músculo, fígado e tecido adiposo que não estão ativos e desta forma a insulina não atinge as suas funções metabólicas habituais. Os valores de glicémia estão altos tanto em jejum como em pós-prandial (Costanzo, 2000).

Uma característica preponderante na grande parte dos diabéticos tipo II é a obesidade central (Braunwald *et al.*, 2002).

1.7 Complicações

Existem complicações agudas e crónicas. As agudas são cetoacidose metabólica e estado hiperosmolar.

As crónicas dividem-se em microvasculares e macrovasculares. São elas a neuropatia, nefropatia, retinopatia, aterosclerose prematura/ complicações cardiovasculares e cicatrização tardia (Slavicek & Slavicek, 2008; Bascones-Martinez *et al.*, 2011).

1.7.1 Complicações crónicas - Três mecanismos são modelos aceites para a patogénese de complicações microvasculares que resultam em: lesão metabólica direta, mudanças na reatividade vascular e acumulação de lesões endoteliais (Slavicek & Slavicek, 2008).

O grupo de problemas microvasculares envolve disfunção local do endotélio e isquemia dos tecidos. Isto leva a perturbações como a retinopatia (maior causa de cegueira nos países desenvolvidos), neuropatia, que é dolorosa e que envolve a perda de sensibilidade tátil e dolorosa e nefropatia que é a maior causa de falha renal (Slavicek & Slavicek, 2008).

Complicações macrovasculares são responsáveis por aterosclerose que afeta a maioria das artérias (principalmente, as coronárias, carótida) e pode levar a enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (Slavicek & Slavicek, 2008).

1.7.2 Complicações agudas - Cetoacidose (CAD) é a complicação aguda principal dos indivíduos com diabetes tipo 1. Há vários fatores desencadeantes como a administração inadequada de insulina, infeção (pneumonia, urinária, gastroenterite), enfarte de miocárdio e drogas.

Os sintomas para esta complicação são náuseas, vômito, polidipsia, poliúria, dor abdominal, alteração da função mental e redução de movimentos respiratórios. A dor

abdominal pode ser violenta, levando a um diagnóstico de pancreatite aguda ou rutura visceral (Beck, 2011).

É possível encontrar taquicardia, mucosas secas, outros sinais de desidratação, hipotensão, taquipneia, respiração Kussmaul e dificuldade respiratória, hipertermia, letargia, edema cerebral e possível coma (Beck, 2011).

Relativamente à fisiopatologia, a cetoacidose é uma descompensação metabólica de que resulta subida de cetonas e cetoácidos. Por conseguinte, estando presente um quadro severo, este pode levar a náuseas e vômitos, culminando na desidratação.

A fisiopatologia do estado hiperosmolar hiperglicémico (EHH) inicia-se com a diurese glicosúrica. O excesso de glicose no nefrónio danifica a capacidade de concentração de urina. Em condições regulares, os rins são responsáveis pela eliminação de pequenos excessos de glicose no sangue. Com a diminuição da volémia, ou por doença renal, a supressão do excesso glicémico é afetada, subindo, desta forma, os valores de glicose. Com a capacidade reduzida de concentração urinária, há maior perda de água, comparada a perda de sódio, levando a hiperosmolaridade (Beck, 2011).

Os sinais e sintomas são os mesmos da complicação anterior (Beck, 2011).

O tratamento do CAD e EHH são semelhantes e consistem em cinco parâmetros: hidratação endovenosa vigorosa; reposição eletrolítica (fosfato, bicarbonato e potássio); administração endovenosa de insulina; diagnóstico e manejo de problemas coexistentes e precipitantes; e prevenção (Beck, 2011).

Durante e após o tratamento, devem continuar as monitorizações a glicose e eletrólitos, além de pH venoso, bicarbonato. É imprescindível manter avaliados os sinais vitais. (Beck, 2011)

1.8 Medicação

1.8.1 Insulina

Insulinas de origem porcina ou bovina são usadas noutros países, por outro lado, existem dois tipos de insulina usada em Portugal, as humanas e as humanizadas, tendo estas uma menor incidência de alergias. (Guimarães *et al.*, 2006)

As insulinas solúveis, isto é neutras, quando injetadas subcutaneamente têm uma absorção acelerada, sendo as únicas possíveis de fornecer por via intravenosa, podendo ainda a via intramuscular ser outra opção. Exemplos destas insulinas de ação rápida são lispro, aspart, glulisina (Kidambi & Patel, 2008).

A produção através de tecnologia de recombinação, pôs no mercado a insulina lispro, a prolina passa para B29 e lisina para B28, esta troca de posição de aminoácidos permite uma maior velocidade de absorção. Este análogo das insulinas é injetada antes das refeições, minimiza hipoglicémia (Guimarães *et al.*, 2006; Kidambi & Patel, 2008).

O pico de ação desta ocorre uma hora ou duas depois da administração e a duração da mesma não passa de três ou quatro horas. A injeção da mesma deve ocorrer quinze minutos antes da refeição (Guimarães *et al.*, 2006).

A mistura entre as amorfas e cristalizadas dá forma a insulinas lentas.

Insulina de ação intermédia (Protamina neutral hagedorn, NPH) como a isophane (Kidambi & Patel, 2008), insulina zinco e na protamina zinco utiliza-se a insolubilidade para retardar a absorção (Guimarães *et al.*, 2006). A associação de insulina solúvel com NPH é possível, não se perdendo a ação rápida da insulina insolúvel, pelo inverso a combinação da insulina solúvel com insulina zinco ou protamina zinco atrasa a ação da mesma (Guimarães *et al.*, 2006).

A insulina de ação curta, regular é uma insulina humana solúvel, injetada 30 a 60 minutos antes das refeições para uma ação ótima. Tem, no entanto, menos vantagens do que análogos de ação rápida (Kidambi & Patel, 2008).

Existe, ainda insulina de ação longa como a Glargina, Detemir com início de ação de 1 a 2 horas, sem pico de ação e uma duração de ação de 24 horas para Glargina e 14 a 24 horas para Detemir (Kidambi & Patel, 2008).

As técnicas de administração são oral, intravenosa e intramuscular. A administração oral é difícil, visto a insulina, substância polipeptídica, ser destruída por enzimas do tubo digestivo, a sua característica hidrofílica e dificuldade em atravessar a mucosa devido ao tamanho. A via intravenosa e intramuscular são opções, no entanto a via subcutânea é a mais usada, tanto em seringas como em bomba, esta última tendo ainda a opção de intraperitoneal (Guimarães *et al.*, 2006).

As reações alérgicas podem ocorrer, principalmente na zona das injeções, devido à insulina desnaturada ou aos componentes da insulina. Outra reação deve-se à formação de anticorpos que leva a reações muito graves ou resistência à insulina. No local das injeções, pode ocorrer lipoatrofia ou lipohipertrofia, prejudicial em termos estéticas, devendo estas zonas ser evitadas para nova injeção, pois a absorção não será a ideal (Guimarães *et al.*, 2006)

1.8.2 Antidiabéticos orais

Sulfonilureias: A observação de hipoglicemia provocada por sulfonamidas levou ao progresso destes fármacos (Guimarães *et al.*, 2006). Normalmente, usa-se as de 3ª geração como glipizida, glimepirida (Kidambi & Patel, 2008).

O mecanismo de ação baseia-se na estimulação das células beta do pâncreas para libertação de insulina (Kidambi & Patel, 2008). O fármaco liga-se aos recetores da membrana, diminuindo a condutividade do K⁺, pelo canal de Potássio sensível a ATP. Há então, uma despolarização da membrana com entrada de Cálcio, que leva à exocitose de insulina (Guimarães *et al.*, 2006).

Tempo de ação e dose diária, varia segundo o fármaco e a reação adversa mais comum é a hipoglicemia (Kidambi & Patel, 2008).

Podem ocorrer náuseas, vômitos, icterícia colestática, anemias aplásticas ou hemolítica, agranulocitose, hipersensibilidade e reações cutâneas. O aumento de peso é uma reação comum, tanto pelo aumento da produção de insulina, como por ação nos canais de potássio sensíveis ao ATP, que existem nos adipócitos (Guimarães *et al.*, 2006; Nolan *et al.*, 2011),

Biguanidas: Estes fármacos diminuem a absorção gastrointestinal de glicose, estimulam a glicose anaeróbia e diminuem a neoglicogénese, não estando o seu mecanismo de ação baseado no aumento de produção de insulina (Guimarães *et al.*, 2006), mas sim no aumento da sensibilidade do organismo à mesma (Kidambi & Patel, 2008).

A metformina é o fármaco mais usado deste grupo, ocasionalmente, opta-se pela fenformina. O risco de acidose láctica pela buformina levou ao desuso da mesma (Guimarães *et al.*, 2006).

Em diabéticos tipo II, a metformina é igualmente eficaz no controlo da glicémia, relativamente à cloropropamida ou a glibenclamida (Guimarães *et al.*, 2006).

Em cerca de metade dos casos de falha das sulfonilureias, a metformina foi eficaz, tendo uma ação direta e indireta de proteção nas células β (Guimarães *et al.*, 2006; Nolan *et al.*, 2011).

Diminui gliconeogénese hepática e aumenta absorção periférica da glucose, estando contraindicado em insuficiência renal e falha cardíaca (Kidambi & Patel, 2008).

Promove perda de peso e baixo risco de desenvolver hipoglicémia quando usada isoladamente (Kidambi & Patel, 2008).

A excreção renal, cerca de 12 horas, é feita sem existir uma anterior biotransformação, pois esta não se liga às proteínas plasmáticas. O pico de ação ocorre 2 horas depois da ingestão, sendo a semi-vida de 2 a 4 horas (Guimarães *et al.*, 2006).

Há alguns efeitos adversos frequentes, como a anorexia, náuseas, mau estar abdominal, diarreia, podendo ocorrer com gravidade acidose láctica, principalmente em doentes com insuficiência renal ou hepática, alcoolismo e insuficiência cardiopulmonar, estando nestes doentes contraindicado esta medicação (Kidambi & Patel, 2008).

Raramente, ocorrem situações de hipoglicémia (Guimarães *et al.*, 2006).

Este medicamento é possível de ser combinado com outros (Nolan *et al.*, 2011).

Tiazolidinedionas: Exemplos destes fármacos são: rosiglitazona, pioglitazona (Kidambi & Patel, 2008). Têm como principal ação potenciar o efeito da insulina, maioritariamente em doentes com diabetes tipo 2, em que há insulina circulante ou em caso de resistência à mesma (Guimarães *et al.*, 2006).

Aumenta absorção periférica de glucose no músculo e tecido adiposo. Tem de se esperar 6 a 12 semanas para efeito terapêutico ótimo (Kidambi & Patel, 2008).

Atua no tecido adiposo, promovendo expansão de TAS, redução de lipólise, expressão e secreção de citoquinas, inflamação do tecido adiposo, aumento de esterificação de ácidos gordos, expressão e secreção de adiponectina. Bom controlo glicémico (Nolan *et al.*, 2011).

Embora não haja risco significativo de hipoglicémia, é possível ocorrer alguns efeitos adversos como ganho de peso, edema ou falha cardíaca (Kidambi & Patel, 2008; Nolan *et al.*, 2011).

Inibidores da α -glicosidase: A acarbose é um oligossacárido com elevada ligação às dissacaridases do intestino, diminuindo assim a ingestão de glicose. Há, desta forma, fermentação da mesma pelas bactérias no intestino grosso, provocando em alguns doentes flatulência e diarreia, perdendo o doente, gosto por alimentos ricos em glucose. Assim, esta medicação tem como utilidade na adesão a um regime alimentar recomendado (Guimarães *et al.*, 2006).

Miglitol Acarbose inibe α -glucosidase no intestino, previne a dissociação de alguns hidratos de carbono complexos em açúcares simples que não podem ser absorvidos. No entanto como efeitos adversos pode ocorrer aumento de volume abdominal, diarreia e flatulência (Kidambi & Patel, 2008).

1.8.3 Miméticos de GLIP-1

Os péptidos gastrointestinais, “*gastric inhibitory polypeptide*” (GIP) e “*gluagon-like peptide-I*” (GLIP-1), são hormonas incretinas que estimulam, maioritariamente, a produção de insulina pós-prandial e atuam na supressão de secreção de Glucagon (Andreani, 2009; Nolan *et al.*, 2011). O GLIP-1 é eficaz, apenas, quando administrado por via parentérica. Para o tratamento a DM II são usados análogos do GLIP-1 ou miméticos da incretina, que são eficazes via subcutânea (Andreani, 2009).

Para obesos, com diabetes II, os miméticos de GLIP-1 (exenatida, liraglutide) podem ser usados em estádios iniciais, para reduzir o apetite, promover perda de peso e proteger células β dos ilhéus, aumentando o efeito da incretina, anti-apoptótico e proliferativo. Os miméticos de GLIP-1 revertem a fisiopatologia da diabetes *mellitus*, mas estes tornam-se menos eficazes com a duração da doença (Nolan *et al.*, 2011).

1.9 Imunologia nos diabéticos

Em doentes diabéticos, os produtos finais da glicosilação e oxidação não enzimática de proteínas e lípidos e a interação com os seus recetores, imunoglobulinas presentes na superfície de algumas células de fibroblastos, macrófagos, células do endotélio vascular e do tecido periodontal, são considerados um dos grandes responsáveis pelas complicações crónicas (Alves *et al.*, 2007).

Diabetes resulta em mudanças na função imunocelular incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos (Stanko & Holla, 2014). Ambos os tipos de diabetes estão associados a elevados níveis sistémicos de marcadores inflamatórios, contribuindo para as complicações microvasculares e macrovasculares e está claro que a hiperglicemia pode resultar na ativação de vias de inflamação, com produção de citocinas inflamatórias e metaloproteinases da matriz por acumulação e efeitos de AGEs aumentam o stress oxidativo, alteração da função do endotélio (Stanko & Holla, 2014) e

apoptose por aumento da atividade das MMPs (Tomofuji *et al.*, 2009; Preshaw *et al.*, 2011; Botero *et al.*, 2013; Stanko & Holla, 2014).

Os hidratos de carbono aldeídicos, como a glicose ou frutose, reagem não-enzimaticamente com grupos amínicos livres que se encontram em proteínas, formando aldiminas e cetiminas, a que se lhes dá o nome de Bases de Schiff e são instáveis que posteriormente são modificadas para ceto-aminas secundárias, passando a denominar-se moléculas de Amadori, mais estáveis. Nestas condições há uma acumulação de AGEs, que sendo moléculas estáveis não se degradam mesmo quando os níveis de glicémia retornam à normalidade (Alves *et al.*, 2007).

Estas AGEs depositam-se, maioritariamente, na pele, rins, artérias, capilares e proteínas do sangue. A associação dos AGEs com os seus recetores contribui para os macrófagos terem produção excessiva de mediadores inflamatórios. Estas substâncias estimulam a transformação do colagénio em compostos menos solúveis, mais resistentes à ação de enzimas e menos flexíveis, contribuindo para a dificuldade de cicatrização encontrada em doentes diabéticos (Alves *et al.*, 2007).

Muitas pesquisas estão a ser realizadas como intuito de encontrar um medicamento que possa inibir a formação e os efeitos dos AGEs nos tecidos. A aminoguanidina mostrou eficácia na inibição do cruzamento entre os AGEs e as proteínas do plasma e colagénio, atrasando o desenvolvimento das lesões microvasculares na retina e glomérulos de animais diabéticos (Alves *et al.*, 2007).

1.10 Alterações orais em diabéticos

Em casos de DM há insuficiência vascular e alterações fisiológicas que diminuem a capacidade imunitária, aumentando a suscetibilidade a infeções (Sousa, *et al.*, 2013). A saúde oral comprometida é uma das complicações em doentes com diabetes mal controlada (Esmeili *et al.*, 2010).

As alterações orais mais comuns em doentes diabéticos são: hipoplasia, hipocalcificação do esmalte, diminuição do fluxo e aumento da acidez e viscosidade salivar que contribuem para o aparecimento de cáries. Ocorre xerostomia, glossodinia, ardor na língua, eritema e perturbações do paladar (Sousa *et al.*, 2013).

Manifestações menos frequentes são a tumefação da glândula parótida, candidíase oral e queilite angular, aftas recidivantes e infeções (Esmeili *et al.*, 2010).

Apesar de haver restrições no consumo de açúcares e da secreção diminuída de imunoglobulinas na saliva, a suscetibilidade para cáries e doenças relacionadas com placa dentária é a mesma dos indivíduos normais. A doença periodontal é a manifestação mais comum, sendo que em 1993 a OMS inclui esta doença como a 6ª complicação clássica do diabetes (Alves *et al.*, 2007).

Doentes com controlo inadequado de diabetes têm maior tendência para hemorragia gengival e gengivite do que os doentes controlados. O tecido periodontal dos doentes não controlados normalmente tem maior grau de vascularização, maior grau de espessamento da parede vascular, obliteração total e parcial de luz vascular, alterações vasculares nos tecidos gengivais, devido ao caráter híper-inflamatório (Sousa *et al.*, 2013).

Para além das características clínicas de periodontite serem notoriamente mais preponderantes em doentes diabéticos, aqui também é possível observar que os níveis de glicose no fluido sulcular são superiores (Sousa *et al.*, 2013).

Desenvolvem-se bolsas periodontais ativas, abscessos, perda óssea e cicatrização lenta do tecido. Há menor queratinização epitelial, atrasos na síntese de colagénio e menor velocidade de maturação do fibroblasto do ligamento periodontal, o que dificulta a reparação tecidual pós tratamento, sobretudo em casos cirúrgicos (Sousa *et al.*, 2013).

2. DOENÇA PERIODONTAL

2.1 Periodonto

2.1.1 Anatomia do periodonto saudável

O periodonto é uma unidade funcional, biológica e evolutiva que, ao longo do tempo, sofre algumas alterações e está submetida tanto a modificações morfológicas e funcionais, como alterações do meio oral. É constituído pela gengiva, ligamento periodontal, cimento radicular e osso alveolar (Lindhe *et al.*, 2005)

O epitélio gengival externo, o epitélio do sulco e o de união e tecido gengival têm como função a proteção, mantendo a integridade da superfície do corpo, delimitando o ambiente externo do interno (Lindhe *et al.*, 2005).

O compartimento inferior constituído pelo osso alveolar, ligamento periodontal e cimento radicular, permite que o dente esteja unido ao osso e que as forças da mastigação, fonação e deglutição sejam suportadas e transformadas (Chen & Jin, 2010).

2.1.2 Gengiva

A gengiva tem um epitélio com muitas camadas de células, está revestida por queratina com tecido conjuntivo denso, pode ser diferenciada em livre e inserida (Lindhe *et al.*, 2005). O volume gengival deve-se cerca de 60% ao tecido conjuntivo (fibras colagénio, células, matriz, vasos e nervos) e o restante ao epitélio (oral e união) (Wolf, Rateitschak, & Rateischak, 2006).

Das células do tecido conjuntivo que fazem parte da gengiva, é de destacar os fibroblastos que regulam a renovação e degradação das fibras de colagénio e controlam a cicatrização. Sintetizam e segregam as fibras de colagénio, elastina, collagenases, glicoproteínas e glicosaminoglicanos (Lindhe *et al.*, 2005).

O fluido crevicular funciona como um mecanismo de defesa do periodonto, é produzido pelo tecido conjuntivo que passa através do epitélio de união para o sulco gengival. Contém proteínas plasmáticas que conferem propriedades adesivas, e tem atividade antimicrobiana e anticorpos como IgG, IgA, IgM e ainda neutrófilos e linfócitos que participam na defesa imunitária, elimina bactérias e partículas presentes no sulco gengival (Wolf *et al.*, 2006).

O sulco gengival é, também uma fração do periodonto, que vai desde o bordo gengival livre até à porção mais coronária do epitélio de união. É um espaço virtual em

saúde periodontal, não sendo critério de diagnóstico nem de inflamação nem de saúde (Lindhe *et al.*, 2005). No entanto, em caso de saúde o valor de profundidade de sondagem deve rondar entre o 0,5 mm e os 3 mm (Wolf *et al.*, 2006).

2.1.3 Ligamento periodontal

É um tecido conjuntivo ricamente vascularizado, que envolve as raízes dos dentes e une o cimento radicular à lâmina dura do osso. (Nanci & Bosshardt, 2006)

As fibras principais de colagénio têm fibras individuais que formam uma rede contínua entre o dente e o osso (Pucher & Stewart, 2004). Os extremos terminais das fibras principais que se inserem no cimento são as fibras de Sharpey (Nanci & Bosshardt, 2006). Há outros elementos celulares, vasos sanguíneos, linfáticos e substância fundamental que fazem parte do ligamento (Lindhe *et al.*, 2005).

A espessura aumenta com a função mastigatória e diminui com a idade, sendo a média entre 0,15 mm e os 0,38 mm (Nanci & Bosshardt, 2006).

As principais funções são formação, nutrição, sensorial e física (Nanci & Bosshardt, 2006).

Na formação, o ligamento periodontal serve de periósteo para o cimento e osso, sendo que as suas células participam na formação e reabsorção dos mesmos (Lindhe *et al.*, 2005).

A função nutritiva e sensorial é responsável pelo aporte de nutrientes para o cimento, osso e gengiva e a sensibilidade propriocetiva e tátil participa no mecanismo neuromuscular que regula a mastigação (Nanci & Bosshardt, 2006).

Por fim, a função física possibilita que sejam transmitidas ao osso alveolar as forças oclusais, a ligação do dente ao osso, e ligação do dente à gengiva, protegendo os vasos e nervos (Lindhe *et al.*, 2005).

2.1.4 Cimento radicular:

É um tecido mesenquimatoso calcificado, existindo na forma celular e acelular (Chen & Jin, 2010), que forma a camada externa da raiz anatômica, com matriz interfibrilar calcificada e fibras de colagénio (Pucher & Stewart, 2004) é altamente especializado com estrutura semelhante ao osso, mas com diferentes funções. Caracterizado por ser pobremente innervado, irrigado e ainda por escassa drenagem linfática (Chen & Jin, 2010).

O cimento primário, diz-se acelular, pois não tem células sendo o primeiro a formar-se, mesmo antes do dente erupcionar, cobre 70% da raiz na zona cervical e está junto à dentina (Lindhe *et al.*, 2005; Nanci & Bosshardt, 2006)

O cimento secundário, celular contém algumas células como cimentoblastos, células epiteliais da bainha radicular; forma-se após a erupção, devido à função, apresenta estrutura irregular e cobre 1/3 médio e o 1/3 apical da raiz (Nanci & Bosshardt, 2006).

2.1.5 Osso alveolar

É o osso que forma e suporta os alvéolos dentários (Nanci & Bosshardt, 2006).

A matriz celular do osso é composta por colagénio, na parte orgânica e de hidroxiapatite na parte inorgânica (Chen & Jin, 2010). As células que fazem parte deste componente são os osteoblastos que permitem a síntese, secreção e mineralização da matriz orgânica, os osteócitos que segregam substância osteoide que calcifica e osteoclastos que degradam a matriz e reabsorvem osso (Chen & Jin, 2010).

O osso compacto está nas faces linguais e vestibulares, já o osso trabecular (esponjoso) ocupa a parte central do processo alveolar, que consiste em osso disposto em lamelas (Nanci & Bosshardt, 2006).

2.2 Definição de Doença Periodontal

Doença Periodontal pode definir-se como uma patologia hereditária adquirida, heterógena, inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, isto é, do periodonto (Suchett-Kaye, Morrier, & Barsotti, 2001; Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005)

Na sua origem podem estar causas inflamatórias, traumáticas, neoplásicas, genéticas ou metabólicas. No entanto o termo doença periodontal aplica-se sobretudo a alterações inflamatórias como gengivite e periodontite, devido à microflora do biofilme ou placa bacteriana adjacente aos dentes que progressivamente leva a destruição dos tecidos de suporte do periodonto no caso da periodontite (Pihlstrom *et al.*, 2005; Sima & Glogauer, 2013).

Gengivite é a forma intermédia de doença periodontal que precede sempre a periodontite, reversível através da higiene oral efetiva, sem perda de inserção ou reabsorção óssea (Bascones-Martinez *et al.*, 2011; Sima & Glogauer, 2013).

Periodontite é a inflamação que atinge os tecidos em profundidade, causando perda óssea e do tecido conectivo de suporte, resultando na formação de bolsas nos tecidos moles e em casos graves de perda dos dentes, dor ocasional e desconforto, sendo um processo irreversível (Pihstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005; Bascones-Martinez *et al.*, 2011).

2.3 Epidemiologia

A gengivite afeta cerca de 50-90% dos adultos (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Em grande parte do século XX acreditou-se que a doença periodontal afetava a maioria das pessoas acima dos 35 anos e que em todos os indivíduos o risco era igual. (Williams, 2008)

A American Association for Dental Research verificou que 48% dos adultos entre 35-44 anos têm gengivite, e 22% sofrem de doença periodontal, sendo esta a maior causa de perda dentária (Nanci & Bosshardt, 2006).

Em todo o mundo, regista-se que entre 5-15% da população tem periodontite (Dye, 2012).

A proporção de europeus entre 5 e 44 anos com bolsas periodontais está entre os 13 e 54% (Darré, Vergnes, Gourdy & Sixou, 2008).

Os custos diretos incluem tratamento médico e os custos indiretos (perda de produtividade) resultam de morbilidade e mortalidade prematura, estimando-se que nos estados unidos em 1992 atingiram os 91,8 bilhões de dólares (Taylor & Mich, 1999).

2.4 Etiologia

Doença multifatorial que se deve a fatores microbiológicos, resposta do hospedeiro e fatores ambientais (Bascones-Martinez *et al.*, 2011). Há ainda fatores de risco desta doença como é o caso de diabetes *mellitus*, tabagismo, higiene oral pobre, microflora específica, *stress*, raça e género (Williams, 2008).

2.4.1. Placa bacteriana

Biofilme bacteriano que se aloja na superfície dentária é o agente patológico principal das doenças periodontais (Taylor & Mich, 1999).

A matéria alba é um depósito que se acumula nas superfícies dentárias, restaurações, cálculo, margem gengival. É mole, amarelado que corresponde ao

conjunto microbiano, leucócitos, células epiteliais descamadas, proteínas e lípidos salivares, com ausência da estrutura interna observada na placa bacteriana. Esta pode ser eliminada com água, enquanto que a placa bacteriana está fortemente aderida ao dente (Sala & Garcia, 2005).

Existem dois tipos de placas identificadas, em relação à gengiva. As supragengivais ou coronárias, pode também aderir a restaurações, próteses fixas, bandas e aparelhos ortodônticos, implantes dentários e próteses removíveis. O outro tipo é a placa subgengival, podendo, também assentar sobre materiais artificiais, como restaurações. Mais controverso é a presença de placa no cimento radicular (Sala & Garcia, 2005).

A placa bacteriana é constituída por bactérias e outros organismos, mas também pela matriz intercelular que contém produtos do metabolismo das bactérias, restos de células epiteliais e alimentares, glicoproteínas salivares, cálcio, fósforo, magnésio, potássio e sódio. Os polissacáridos presentes surgem a partir da sacarose, e podem ser um armazenamento de energia utilizada pelos microrganismos da placa, sendo responsáveis pela sua irreversibilidade (Wolf *et al.*, 2006).

Para combater esta acumulação de placa, deve-se apostar na higiene oral. Demonstrou-se que a higiene oral efetiva em 48 horas, mantém quantidade de biofilme compatível com saúde gengival, no entanto se os intervalos entre controlos for superior, 3 a 4 dias, a placa dentária é detetada nas faces dentárias, já estaremos na presença de gengivite (Emery & Degorce, 2003; Pihlstrom *et al.*, 2005).

As bactérias que colonizam o sulco gengival e bolsa periodontal são diferentes da placa supragengival. A proliferação de bactérias anaeróbias é possível devido à existência de um potencial de oxirredução na bolsa periodontal, instalando-se uma microbiota subgengival específica (Sala & Garcia, 2005).

2.4.2 Microrganismo

Considera-se que os microrganismos são o fator etiológico da periodontite (Ranney, Debski, & Tew, 1981).

Tal como outras partes do organismo, a boca tem uma microflora que vive em simbiose com o hospedeiro em condições de saúde. Tanto as espécies de bactérias aeróbias como as anaeróbias que existem na boca, crescem nas faces dentárias em biofilme, estando estimadas cerca de 500 espécies diferentes (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Mais de 300 espécies de microrganismos foram isoladas de bolsas periodontais, no entanto nem todas são patogénicas para o periodonto (Schenkein, 1999). De entre a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ou *Porphyromonas gingivalis*, apenas alguns subtipos bacterianos e subtipos genéticos podem ser patogénicos (Schenkein, 1999).

Existem pelo menos 3 características identificadas nos microorganismos periodontais que lhe conferem a habilidade de actuar como agentes patogénicos:

- Capacidade de colonização
- Capacidade de escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro que normalmente controlam infeções e previnem doenças.
- Capacidade para produzir substâncias que podem, diretamente, iniciar a destruição tecidular (Schenkein, 1999)

Além disso, virulência pode aumentar pela presença de polissacárido capsular (no caso de *Porphyromonas gingivalis*) o que confere resistência às defesas do hospedeiro como anticorpos e complemento (Schenkein, 1999).

Actinomycetemcomitans pode passar através das células epiteliais ocultas do tecido conetivo sendo difícil a sua eliminação através do alisamento radicular, enquanto *Porphyromonas gingivalis* pode invadir e persistir nas células epiteliais, o que pode explicar a alta concentração de anticorpos séricos na presença destas duas espécies comparando com outras presentes na placa dentária (Schenkein, 1999).

A formação da placa inicia-se com as bactérias facultativas maioritariamente Gram+ que participam na colonização primária. Agregam-se e multiplicam-se cocos e bacilos Gram+. De seguida, as bactérias Gram- aderem. A colonização secundária por mais bactérias Gram-, pelo tempo e maturação, ocorre devido a uma alteração ecológica que leva a uma maior patogenia do biofilme (Wolf *et al.*, 2006).

Em zonas saudáveis há uma predominância de flora Gram+, principalmente *Streptococcus* e espécies *Actinomices*. Por outro lado, em zonas de reabsorção óssea há domínio por parte de bactérias anaeróbias Gram- (Williams, 2008). Alguns estudos referem que em zonas subgingivais o número de Gram- e anaeróbios aumenta, em casos de placa bacteriana madura associada a doença periodontal (Ranney *et al.*, 1981). Estes valores podem diferenciar-se de 1×10^3 em casos de saúde no sulco gengival, para 1×10^8 em bolsa periodontal (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Certos *clusters* de espécies bacterianas que habitam na área subgingival estão associadas à doença: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannarella forsythensis*, *Prevotella intermedia* e *Treponema denticola* (Pucher & Stewart, 2004; Williams, 2008).

Em jovens adultos é muito comum a presença de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, tal como de *Capnocytophaga* e outras espécies sacarolíticas desconhecidas (Ranney *et al.*, 1981).

Alguns organismos, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ou *Campylobacter rectus* produzem leucotoxinas que podem aniquilar os neutrófilos diretamente, sendo a primeira quebra do mecanismo de defesa gengival (Schenkein, 1999).

Segundo, algumas bactérias, como a *Porphyromonas gingivalis* produzem enzimas proteolíticas que degradam o anticorpo e proteínas do complemento sérico em redor e no fluido crevicular gengival ou previnem a acumulação destas na superfície bacteriana (Schenkein, 1999).

Terceiro, bactérias como a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* produzem fatores que suprimem a resposta imunitária para ela própria e outras bactérias diminuem a produção de outros anticorpos de proteção (Schenkein, 1999).

Finalmente, algumas bactérias podem invadir células dos tecidos e permitem contato com neutrófilos e moléculas do sistema imunitário (Schenkein, 1999).

Existem efeitos das bactérias diretos e indiretos.

Os efeitos diretos das bactérias referem-se à produção de enzimas como proteases, collagenases, fibrolisinas, fosfolipase A, o que pode degradar os tecidos em redor na camada superficial do periodonto. Em adição isto leva à produção de produtos metabólicos como H₂S, NH₃, e ácidos gordos que são tóxicos para as células. Para além disto, constituintes de bactéria como lipolissacáridos têm capacidade de induzir reabsorção óssea (Schenkein, 1999).

Os efeitos indiretos estão relacionados com a iniciação de processos destrutivos mediados pelo hospedeiro (Nanci & Bosshardt, 2006). PMN que normalmente protegem, podendo eles próprios contribuir para a patologia nos tecidos. Durante o processo de fagocitose, estas células expelem algumas enzimas que são capazes de degradar tecidos do hospedeiro com colagénio, constituintes da membrana, provocando danos no tecido, contribuindo para a reabsorção óssea (Schenkein, 1999; Nanci & Bosshardt, 2006).

2.4.3 Resposta imunitária

A aparente falta de diferenças significativas no potencial patogénico sugere que há alterações na resposta imunoinflamatória que tem maior prevalência no aumento e severidade da destruição periodontal (Mealey & Oates, 2006).

Num indivíduo saudável atuam a imunidade inespecífica e a específica.

Da imunidade inespecífica, inata ou inerente fazem parte: fagócitos, células *natural killer*, moléculas solúveis efetoras como o complemento, proteína C reativa, e substâncias mediadoras como bradiquinas e citocinas. Esta é a primeira que começa a atividade (Wolf *et al.*, 2006).

Da imunidade específica, adquirida fazem parte os linfócitos T e B, células apresentadoras de antígenos e macrófagos, e Igs, que atuam numa fase mais tardia (Wolf *et al.*, 2006).

Em saúde os neutrófilos aparecem formando uma barreira entre a placa e os tecidos, controlando o número de bactérias e prevenindo a entrada das mesmas e dos seus produtos nos tecidos. Há produção, por parte dos neutrófilos, de anticorpos que opsonizam as bactérias, isolados ou em conjunto com o complemento, permitindo que o neutrófilo reconheça, ingira e degrade as bactérias. Pouco se sabe sobre a sequência de eventos que levam a esta quebra da barreira e consequente início de periodontite (Schenkein, 1999).

Está demonstrada a ligação da periodontite com presença de fatores derivados de bactérias e antígenos que estimulam reação inflamatória local e ativação de sistema imune inato (Cochran, 2008).

A seguinte resposta inflamatória guia a degradação do tecido conectivo, primeiro em redor dos vasos sanguíneos e depois propaga-se às regiões adjacentes, resultando numa desintegração estrutural e funcional da gengiva (Nanci & Bosshardt, 2006). A resposta inflamatória do periodonto é caracterizada pela secreção de mediadores de inflamação e colapso dos tecidos (Preshaw *et al.*, 2011).

Entre os compostos presentes, encontramos IL-1 β , IL-6, Prostaglandina E₂ (PGE₂), TNF- α e MMPs, tal como citocinas reguladoras de células T e quimosinas (Nanci & Bosshardt, 2006).

A amplificação desta resposta local inicial resulta no aumento de determinadas citocinas e mediadores inflamatórios no tecido gengival e metaloproteinases da matriz (Cochran, 2008; Williams, 2008) que são associados com a periodontite:

- Interleucina 1 (IL-1) é uma citocina multifuncional pro-inflamatória que entra nas células inflamatórias em infecções, promove reabsorção óssea, estimula eicosanóides libertados por monócitos e fibroblastos, estimula a libertação MMPs que degradam as proteínas da matriz extracelular e participa em muitas respostas imunitárias. Está muito presente em casos de periodontite e a sua forma preponderante é a IL-1 α produzida por macrófagos.
- Interleucina 6 (IL-6) é a citocina que estimula a proliferação de células do plasma e produção de anticorpos a partir dos linfócitos, monócitos e fibroblastos. Esta estimula a formação de osteoclastos.
- Interleucina 8 (IL-8) é maioritariamente produzida por monócitos em resposta a LPs IL-1 ou TNF- α , estando associados ao epitélio de união e macrófagos. Estimulam a atividade da MMPs, provocando a destruição do colagénio nas lesões periodontais.
- Fator necrose tumoral alfa (TNF- α) partilha muita da sua atividade biológica (propriedades pro-inflamatórias, estimulação MMPs, produção de eicosanóides e reabsorção óssea) com a IL-1. Para além disso, é secretado por monócitos e fibroblastos, estimulados por LPs bacteriano.
- Prostaglandina E₂ é um eicosanóide vasoativo produzido por monócitos e fibroblastos, induz reabsorção óssea e MMPs. Aqui encontra-se o benefício do uso tópico de anti-inflamatórios não esteroides em periodontite (Schenkein, 1999).

É importante referir, que em situações inflamatórias, como na doença periodontal há um aumento da expressão de metaloproteinases que agressivamente destroem o colagénio (Nanci & Bosshardt, 2006).

2.4.4. Fatores de Risco

De acordo com a evidência atual de que nem todos os indivíduos estão igualmente suscetíveis à doença periodontal. Os cientistas viraram a sua atenção para o estudo dos fatores de risco. (Williams, 2008)

Fumar é o maior fator de risco, responsável pelo aumento da gravidade da doença. Outros fatores de risco são diabetes, situações de imunidade comprometida, defeitos nutricionais, osteoporose, medicação causadora de hipertrofia gengival, fatores genéticos e fatores locais (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Genética - Mutações no gene da catepsina C, podem levar a perda dentária, tanto em dentição decídua como na permanente e a periodontite na infância em casos de Haim-Munk e Síndrome Papillon-Lefèvre (Pihlstrom *et al.*,2005). Síndromes como Chédiak-Higashi, Down (Schenkein, 1999) Enlers-Danlos, Lindlers e Cohen podem levar a manifestações a nível periodontal com severidade (Pihlstrom *et al.*,2005).

Variações genéticas nos genes da citoquina ou perto desta afetam a resposta inflamatória em casos de periodontite. Dados recentes indicam uma variação genética ou polimorfismo no gene que codifica IL-1 (gene IL-1A para IL-1 α e gene IL-1B para IL-1 β), estando associado a uma maior presença do gene IL-1A a severidade e suscetibilidade para a periodontite (Schenkein, 1999).

Tabaco e Álcool - A prevalência de Periodontites nos fumadores é superior à de indivíduos não fumadores, sendo a resposta dos mesmos a tratamentos periodontais, cirúrgicos e não cirúrgicos, muito menos eficaz (Schenkein, 1999; Pihlstrom *et al.*,2005). O tabaco por si só corresponde a 50% dos fatores de risco para periodontite (Pihlstrom *et al.*,2005) e está relacionado com o aumento da severidade da mesma (Schenkein, 1999)

Os hábitos tabágicos no periodonto vão ter impactos a nível da alteração dos tecidos vasculares periodontais, alterações diretas na microflora bacteriana e inibe os efeitos nos níveis de imunoglobulinas e anticorpos em resposta à placa bacteriana (Schenkein, 1999). Por outro lado, o álcool parece ter uma pequena, mas significativa influência nos riscos para periodontite (Pihlstrom *et al.*,2005).

HIV e Sida - Diferentes formas de gengivite e periodontite necrotizante são comuns em doentes HIV positivos ou que sofram de imunossupressão, possivelmente devido à diminuição da resposta imunitária local e sistémica, já que a microflora não difere muito de doentes sem estas patologias, resultando numa resposta exacerbada dos neutrófilos no local da lesão e da resposta inflamatória (Schenkein, 1999). Atualmente, ulcerativa necrosante que é uma destruição do periodonto acompanhada de hemorragia necrose dos tecidos e dor (Schenkein, 1999) é mais raro nestes doentes (Pihlstrom *et al.*,2005).

2.5 Diagnóstico

Para atingir um diagnóstico, o médico dentista tem de ter em conta fatores como:

1. Presença ou ausência de sinais de inflamação
2. Profundidade de sondagem
3. Extensão e padrão de perda de inserção e osso
4. História clínica
5. Presença ou ausência de sinais e sintomas, incluindo dor, ulceração
6. Placa bacteriana e cálculo (Armitage, 2013).

Os clínicos têm em conta três meios de diagnóstico de doença periodontal: observação de sinais clínicos de destruição tecidual, medição dos níveis de inserção do tecido gengival ao dente com sondagem (exame clínico), exame radiográfico para avaliação de perda óssea em redor dos dentes e técnicas microbiológicas para analisar os agentes infecciosos (Pucher & Stewart, 2004; Bascones-Martinez *et al.*, 2011).

2.5.1 Exame Clínico

Os índices de higiene podem indicar fator de risco ou mesmo presença de periodontite. O índice de placa indica-nos as zonas onde há acumulação de detritos alimentares que associados à componente salivar e bacteriana formam a tártaro, prejudicial à saúde gengival. Estes indicadores permitem estabelecer os critérios terapêuticos cirúrgicos e não cirúrgicos isto é o IP deve ser inferior a 25% para se realizarem os alisamentos radiculares, para a cirurgia periodontal o IP deve ser inferior a 15%. O mesmo nos indica o IG, em que a hemorragia nos expressa a inflamação instalada nos tecidos (Calas-Bennasar, Bousquet, Jame, Orti, & Gibert, 2005).

Halitose pode também ser um sinal importante a ter em conta no exame clínico. Embora haja outras causas para este sinal, por exemplo, gastrointestinais, renais, hormonais, medicamentosas, metabólicas ou bronco respiratórias, a origem oral pode ser periodontal, isto é os compostos sulfurosos voláteis produzidos pelas bactérias de Gram- anaeróbias, maioritariamente periodontais que têm efeito tóxico para o tecido periodontal fragilizam a mucosa não queratinizada, modificam a estrutura dos fibroblastos, que ativam monócitos e perturbam o processo de cicatrização (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

A inflamação traduz-se por modificação da cor (eritema), do volume (edema ou hiperplasia) e aumento da tendência para hemorragia (à escovagem, mastigação ou

mesmo espontânea), acompanhada de um aumento do exsudado no fluido gengival. (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

O edema resulta de uma extravasação do líquido intravascular nos compartimentos extracelulares do tecido conjuntivo gengival (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

Recessão gengival mede-se desde a linha amelocimentária até à gengiva e marginal e pode levar à exposição radicular dos dentes (Lindhe *et al.*, 2005). A classificação de Miller enquadra os graus de recessão e exposição gengival o que nos permite definir um tratamento e prever o prognóstico.

Classificação de Miller:

- Classe I: recessão do tecido marginal que não passa a linha mucogengival. Não há perda de tecido interproximal. Pode-se fazer um recobrimento completo.
- Classe II: recessão do tecido marginal que atinge ou passa a linha mucogengival. Não atinge tecido interproximal. Pode-se esperar um recobrimento completo.
- Classe III: recessão do tecido marginal que atinge ou passa a linha mucogengival associada a perda interproximal dos tecidos periodontais ou a um mau-posicionamento dos dentes. O recobrimento parcial é inviável.

Classe IV: recessão do tecido marginal que atinge ou passa a linha mucogengival associada a perda interproximal dos tecidos periodontais ou a um má-posicionamento dos dentes acentuado. O recobrimento é inviável, não se esperando qualquer melhoria a nível gengival (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

A profundidade de sondagem, outra avaliação do exame objetivo, tem dois parâmetros em conta: a profundidade da bolsa que se obtém medindo desde a margem gengival ao fundo da bolsa e, por outro, a perda de inserção que nos indica o nível de inserção é obtido por sondagem desde o limite amelocimentário até ao fundo da bolsa gengival (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

A profundidade da bolsa permite avaliar a distância da bolsa, que é o principal habitat dos agentes periodontopatogénicos e estas medições, rapidamente, registadas dão-nos uma previsão da distribuição dos problemas periodontais num dado paciente (Armitage, 2013).

Por outro lado, a perda de inserção é mais difícil de medir, mas permite uma estimativa mais correta dos danos periodontais do que a profundidade de sondagem,

sendo o método mais válido na determinação dos resultados dos tratamentos (Armitage, 2013).

Esta avaliação permite-nos ter uma ideia da gravidade das lesões provocadas pela periodontite, servindo de guia de terapêutico nas fases de reavaliação e manutenção (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

Para sondagem existem vários tipos de sondas. As manuais clássicas diferem pela graduação, a secção terminal e a calibragem, a sonda de *Nabers* que tem a particularidade de ser curva e permitir avaliar as furcas e a CPITN que permite medir o índice com o mesmo nome, devido à falta de graduação entre 5,5; 8,5 e 11,5, sendo de difícil utilização no quotidiano (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

Existem as sondas manuais de pressão constante que permitem aplicar uma força constante de 25 gramas qualquer que seja a angulação dada pelo examinador.

Já as sondas eletrónicas combinam a força da sondagem constante com medição precisa eletrónica, que é armazenada num computador (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

BOP: Uma sondagem num sulco saudável não terá hemorragia, constituindo um critério de diagnóstico bastante fidedigno para avaliar a inflamação gengival. Em caso de doença há hemorragia que é consequência da atrofia da camada epitelial sobre a parede gengiva da bolsa. A sonda provoca microulcerações epiteliais e atinge o tecido conjuntivo, causando facilmente o sangramento. O fluido tem um tempo de latência de 20 a 30 segundos, desta forma, a sua observação não se faz imediatamente após a inserção da sonda (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

Pode surgir supuração durante a sondagem quando o operador exerce força sobre a gengiva livre, sendo considerada um sinal de maior atividade. Por outro lado, é necessário despistar uma lesão de origem endodôntica (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

A mobilidade dentária deve ser avaliada em casos de periodontite e pode dever-se, para além da periodontite, a trauma oclusal, traumatismo alvéolo-dentário, pós cirurgia e ainda devido a lesões periapicais (Lindhe *et al.*, 2005). Classifica-se em três graus: a mobilidade da coroa entre 0,2 mm a 1 mm no sentido horizontal, diz-se de grau I; no grau II a mobilidade é superior a 1mm no sentido horizontal; por fim quando está presente mobilidade vertical diz-se de grau III, segundo o índice de Mülheman (Calas-Bennasar *et al.*, 2005).

Outro fator a ter em conta é o atingimento de furcas. Neste caso também temos 3 graus em que o grau 1 existe perda horizontal dos tecidos até 3 mm, grau 2 mais dos que

3 mm mas não atinge toda a largura e quando atinge toda a largura dos tecidos de suporte do dente na área da furca diz-se grau 3 (Wolf *et al.*, 2006).

2.5.2 Exame radiográfico:

A doença periodontal é diagnosticada quando se perde inserção periodontal ao dente e há reabsorção do osso, visível radiologicamente (Sima & Glogauer, 2013).

Para avaliar o osso alveolar, faz-se uma análise radiográfica através da ortopantomografia e o *status* radiográfico (14 películas de periapicais – molares, pré-molares, canino e incisivo lateral, incisivos centrais). O *status* dá-nos a informação do estado do osso alveolar, da crista óssea, da lâmina dura e do espaço do ligamento periodontal. Por vezes às radiografias periapicais, acrescentam-se radiografias *bitewings*, denominando-se este tipo de conjunto de radiografias *full-mouth* (Wolf *et al.*, 2006).

As radiografias interproximais que podem ser horizontais ou verticais demonstram depósitos de cálculo subgengival, defeitos do cimento, a presença de cáries interproximais, restaurações debordantes, lesões de furca, perda óssea (Armitage, 2013).

A ortopantomografia tem vantagens como por exemplo para o diagnóstico de fraturas ósseas, inclusões dentárias visíveis, tal como lesões ósseas e alterações da ATM (Lindhe *et al.*, 2005).

Comparando a radiografia convencional com a digital de subtração, esta última permite detetar perda óssea ao longo do tempo, mas é restrita por imagens geométricas padronizadas (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Enquanto que a radiografia convencional regista as reabsorções apenas visíveis, quando superiores entre 30 a 50%, a de subtração aponta perda de densidade de 5% (Armitage, 2013).

Prevê-se, que no futuro do desenvolvimento das técnicas da radiografia de subtração haja um profundo impacto no diagnóstico das doenças periodontais, uma vez que existe uma concordância de cerca de 80% entre a sondagem e estes métodos radiográficos na identificação de perda de inserção (Armitage, 2013).

2.5.3 Diagnóstico periodontal avançado:

Baseado na flora microbiana é possível usar técnicas de deteção de possíveis agentes patogénicos como a análise bacteriológica do DNA, provas imunológicas e

ensaios microbiológicos enzimáticos, sendo alternativas usadas para a determinação da presença de microrganismos do tecido periodontal. Avaliam os pacientes, os locais de riscos e controlo de terapêutica (Wolf *et al.*, 2006).

Um método básico é a análise microscópica de bactérias. Alguns autores defendem que esta técnica, embora simples, de execução possível em consultório, não informa da presença individual de espécies bacterianas que destroem os tecidos. Por outro lado, há autores que defendem que na presença de espiroquetas há uma grande correlação com doença ativa, sendo um bom indicador do risco periodontal, podendo servir com meio de monitorização e motivação, principalmente em doentes de risco, como é o caso dos diabéticos insulínos dependentes (Suchett-Kaye *et al.*, 2001; Wolf *et al.*, 2006).

A cultura de bactérias é outra opção. Recorrendo a cones de papel é possível recolher bactérias do sulco, que transportados adequadamente para o laboratório, serão colocadas em meio aeróbio, anaeróbio, seletivo e não seletivo, testando o seu crescimento e dispersão (Suchett-Kaye *et al.*, 2001). A cultura de bactérias permite testar a sensibilidade a antibióticos, escolhendo a partir daqui o tratamento mais adequado (Wolf *et al.*, 2006).

Há ainda que ter em conta, que nestes testes a presença de *Fusobacterium nucleatum* poderá indicar gengivite, pois é uma espécie patogénica comum isolada presente em indivíduos saudáveis, mas que o seu valor sobe em caso de doença (Suchett-Kaye *et al.*, 2001).

Nas provas imunológicas procura-se a presença de anticorpos monoclonais específicos contra antígeno das bactérias subgengivais, através de técnicas de microscopia de imunofluorescência, prova de aglutinação rápida de latex e teste ELISA (Wolf *et al.*, 2006).

Dados longitudinais em diabéticos, detetam colónias de bactérias através do *Evalusite* (imunofluorescência), permitindo avaliar a progressão da doença e a efetividade do tratamento, associado ao decréscimo dos valores de *Porphyromonas gingivalis* na área subgengival e uma diminuição na profundidade de sondagem (Suchett-Kaye *et al.*, 2001).

Os ensaios microbiológicos enzimáticos usam a prova de hidrólise BANA e determinam a presença de uma enzima comum em um ou várias espécies bacterianas

como a *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* e *Capnocytophaga* (Suchett-Kaye *et al.*, 2001; Wolf *et al.*, 2006).

Através de sonda de ADN, podem identificar-se os microrganismos patogénicos pela determinação do genoma específico das espécies, usando técnicas de hidrólise de ácidos nucleicos (Suchett-Kaye *et al.*, 2001; Wolf *et al.*, 2006),

Bioquimicamente, avalia-se o fluido crevicular, que pode ser recolhido com tiras de papel ou tubos capilares. Através de ensaios clínicos, os seus componentes são quantificados e classificados. As provas de diagnóstico rápido a partir do fluido crevicular avaliam a presença de metabolitos de ácido araquidónico (PGE2) que são mediadores inflamatórios, potentes estimuladores de reabsorção (Lindhe *et al.*, 2005).

Nos processos inflamatórios há aumento de β -glucoronidase que é uma enzima lisossómica libertada pelos polimorfonucleares. Quando há necrose e destruição celular há libertação de uma enzima intracelular denominada amino-aspartato transferase (AST). Nas doenças periodontais o nível sérico fosfatase alcalina no fluido crevicular aumenta cerca de 20 vezes e é uma enzima marcadora da função osteoblástica e neutrófila (Wolf *et al.*, 2006).

O teste PST é um teste genético de suscetibilidade, que avalia a presença de um genótipo positivo ou negativo para IL-1B, em que o positivo, ocorre em cerca de 30% da população, tem 8 vezes mais risco de desenvolver periodontite do que o negativo e 4 vezes mais IL-1B que provoca destruição tecidular, estando assim perceptível a razão por que há uma maior velocidade de progressão da periodontite em doentes como genótipo positivo (Gama, Fischer, & Figueiredo).

Há ainda indicadores locais de alterações físico-metabólicas avaliados pela temperatura subgingival e a gamagrafia óssea. O aumento da temperatura deteta-se com uma sonda automatizada e é proporcional à gravidade da doença, grau de inflamação e presença de agentes patogénicos (Wolf *et al.*, 2006). Já a gamagrafia óssea avalia alterações ativas no metabolismo ósseo dos dentes, previamente à perda ou ganho serem visíveis da radiografia (Lindhe *et al.*, 2005).

2.6 Classificação

A etiologia, patogénese e o tratamento das doenças periodontais de forma ordenada, só é possível com uma classificação sistemática, corretamente aplicada.

De acordo com a etiologia e manifestações clínicas a Academia Americana de Periodontologia, em 1997, criou um comité com objetivo de planejar e organizar um seminário internacional para elaborar uma classificação das doenças periodontais baseada numa revisão (Bascones-Martinez *et al.*, 2011). Desta forma, o *Workshop* internacional elaborou uma nova classificação, baseada nas diferentes formas de doença periodontal por indução de placa que consiste em sete grupos: gengivite, periodontite crónica, periodontite agressiva, periodontite como manifestações de doenças sistémicas, doenças periodontais necrosantes, abscessos do periodonto, periodontite associada à lesão endodôntica (Armitage, 2003).

A maior diferença para a classificação anterior foi a alteração da denominação de periodontite do adulto, substituída por periodontite crónica e a periodontite agressiva que veio substituir a periodontite juvenil (Armitage, 2003).

2.6.1 Gengivite

A gengiva clinicamente saudável é um conceito clínico e não histológico, porque há sempre elementos histológicos de inflamação, ainda que ténues e impercetíveis clinicamente. Traduzem uma reação defensiva à ação bacteriana, limitada ao compartimento superior do periodonto, em que as funções deste não estão comprometidas (Lindhe *et al.*, 2005).

Alterações clínicas que indicam a presença de doença periodontal, gengivite, são cor avermelhada, tumefação e hemorragia, principalmente à escovagem alterações no contorno gengival, perda de adaptação do tecido aos dentes e aumento do fluxo do fluido crevicular gengival e aumento da temperatura sulcular (Schenkein, 1999; Pihlstrom *et al.*, 2005).

Habitualmente, é necessária a presença de placa bacteriana para dar início ou exacerbar a gengivite (Schenkein, 1999). No entanto, o seu nível de inserção é estável, num periodonto sem perda de inserção (Armitage, 2013). Removendo a etiologia a doença é reversível, muito embora seja um precursor da perda de inserção (Schenkein, 1999).

Histologicamente, há alterações vasculares, infiltrado celular como linfócitos e neutrófilos polimorfonucleares (Sima & Glogauer, 2013).

Relativamente à patogénese pode dividir-se em 4 partes: lesão inicial, lesão precoce, lesão estabelecida e lesão avançada (já perto da periodontite) (Williams, 2008).

Cerca de 2 a 4 dias de acumulação de placa bacteriana definem a presença de lesão inicial (Ranney *et al.*, 1981). Nessa fase é possível encontrar alterações no epitélio de união e tecido conjuntivo da parte coronária da gengiva marginal livre, caracterizada por inflamação exsudativa aguda com aumento do número de neutrófilos, perda discreta de colagénio e início de infiltrado celular inflamatório (Schenkein, 1999).

A resposta imunitária inicia-se com o aumento do número de linfócitos, há um decréscimo de colagénio do tecido conjuntivo em cerca de 56% e vasculite neste tecido subjacente ao epitélio de união devido aos constituintes bacterianos e efeitos vasodilatadores diretos, tal como a ativação do complemento e sistemas de quinina e vias do ácido araquidónico do hospedeiro (Schenkein, 1999). Os leucócitos migram até ao epitélio de união e sulco, há um aumento de fluido crevicular e perda de colagénio à volta dos vasos. O epitélio de união altera a sua posição coronal (Lindhe *et al.*, 2005).

Após 4 a 7 dias de acumulação de placa bacteriana até duas semanas, inicia-se a lesão precoce, em que ocorre inflamação aguda com vasculite e migração de polimorfonucleares, presença de infiltrado inflamatório do tecido conjuntivo com predominância de linfócitos, maioritariamente T, é cerca de 10 a 15% do volume da gengiva livre, menor número de fibroblastos com modificações no citoplasma e vacuolização celular que indica degeneração e no epitélio de união há proliferação primordial das células basais (Ranney *et al.*, 1981; Lindhe *et al.*, 2005; Wolf *et al.*, 2006).

A destruição das fibras de colagénio atinge cerca de 60 a 70% do volume do mesmo e há incremento do fluido crevicular (Schenkein, 1999; Lindhe *et al.*, 2005).

Já a lesão estabelecida, ocorre 2 a 3 semanas após acumulação de placa, em que os PMN migram para o epitélio de união e sulco gengival, com predominância de linfócitos B e células do plasma, encontra-se imunoglobulinas extravasculares, as fibras de colagénio sofreram uma acentuada destruição. Embora a bolsa inicie a sua formação com a proliferação, migração e extensão lateral do epitélio de união, não há reabsorção, nem bactérias entre as células epiteliais ou tecido conjuntivo (Ranney *et al.*, 1981; Schenkein, 1999; Lindhe *et al.*, 2005; Wolf *et al.*, 2006).

Clinicamente, é notório uma cor avermelhada da gengiva, edema responsável pela profundidade variável do sulco à sondagem, superfície lisa e brilhante, consistência mole, hemorragia à sondagem e/ou espontânea, placa bacteriana supra e subgengival.

Por fim, na transição entre gengivite e periodontite, fase que se denomina de avançada, encontramos todas as características da lesão anteriormente referida, no entanto este processo atinge também o osso alveolar e ligamento periodontal, que sofrem reabsorção, há uma perda contínua de colagénio com fibrose periférica da área inflamada, o epitélio de união transforma-se em bolsa, células plasmáticas abundantes, por vezes ocorrem períodos de atividade e de inatividade (Wolf *et al.*, 2006). Os requisitos para a transição são a suscetibilidade e flora microbiana específica sendo imprevisível o tempo de transição para a lesão avançada (periodontite) (Ranney *et al.*, 1981; Sima & Glogauer, 2013)

2.6.2 Periodontite

Patologia complexa que se caracteriza por uma refutação inflamatória do periodonto, que leva a destruição do mesmo (Schenkein, 1999). Segundo Kornam, Page e Tonetti (1997) a patogénese da periodontite pode dividir-se em 4 estádios (tabela 4).

Tabela 4 – Patogénese da Periodontite (adaptado de (Wolf *et al.*, 2006))

<p>Estádio 1 – Primeiras reações à placa</p> <p>As bactérias produzem metabolitos como ácidos gordos de cadeia curta, e LPs, que levam à secreção de mediadores inflamatórios como IL-8, TNF-α, IL-1, PGE2.</p> <p>Histamina exacerba a reação inflamatória nos vasos e elimina IL-8, que atrai PMN, do endotélio</p>
<p>Estádio 2 – Ativação de macrófagos e do sistema de proteínas séricas</p> <p>Sistema complemento entra no sistema conjuntivo, ativando reação inflamatória local, há recrutamento de leucócitos e monócitos. Os macrófagos ativam: mediadores inflamatórios (IL-1β, IL-6, IL-10 e 12, TNF-α, PGE2, MMP, IFNμ) e quimiocinas</p>
<p>Estágio 3 – Aumento da atividade das células inflamatórias: descolamento do epitélio juncional, bolsa gengival. Linfócitos no infiltrado inflamatório, as células T regulam IL-2, IL-10 e 13, TNF-α, TGF-β, IFNμ; as células B regulam Ig e citocinas. PMN secretam citocinas, leucotrienos e MMP. Fibroblastos ativados produzem MMP, em vez de colagénio. Aumento do infiltrado inflamatório</p>
<p>Estágio 4 – Primeira perda de inserção</p> <p>Tecido conjuntivo com infiltrado inflamatório, há aumento da atividade de macrófagos e da quantidade de mediadores, aumento da reação do hospedeiro. Células imunitárias produzem: IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α e PGE2, MMP. Plasmócitos predominam no infiltrado. Destruição do tecido conjuntivo e reabsorção óssea.</p>

Histologicamente, a lesão periodontal é em muitos pontos semelhante à lesão estabelecida de gengivite, com predominância de células de plasma, perda de elementos do tecido conectivo e reabsorção óssea (Ranney *et al.*, 1981; Schenkein, 1999).

A direção da migração dos neutrófilos e do fluido exsudado crevicular através do epitélio muda drasticamente tal como a superfície livre do epitélio é substituída pelo fundo do sulco na superfície radicular. Desta forma, a superfície livre aumenta em tal como a exposição às bactérias da placa bacteriana (Nanci & Bosshardt, 2006).

Esta inflamação gengival onde as fibras de colagénio do cimento e epitélio juncional migram para apical, tal como existe reabsorção de porções coronária do osso alveolar de suporte (Schenkein, 1999; Armitage, 2013).

As características clínicas são: perda de inserção clínica do dente, perda de osso alveolar, formação de bolsas periodontais, inflamação gengival, aumento do volume gengival ou recessão gengival, mobilidade dentária, migração dentária e hemorragia à sondagem (Calas-Bennasar, Bousquet, Jame, Orti, & Gibert, 2005).

Há três fatores usados para avaliar o estado periodontal: BOP (*bleeding of probing*) como indicador de gengivite, nível de inserção clínica e perda óssea alveolar como índice para monitorizar a progressão da doença (Sima & Glogauer, 2013).

Um sinal de periodontite é a presença de bolsas periodontais que são espaços patológicos favoráveis à colonização bacteriana (Bascones-Martinez *et al.*, 2011).

A formação da bolsa periodontal dá-se pela destruição de fibras dento-gengivais, migração apical do epitélio de união ao longo da superfície da raiz dentária, destruição da zona mais superficial do ligamento periodontal, reabsorção osteoclástica (Nanci & Bosshardt, 2006).

A bolsa periodontal pode ter mais de 500 espécies de bactérias, embora esteja claro que nem todas estão relacionadas com a progressão da doença periodontal. (Schenkein, 1999; Pihlstrom *et al.*, 2005)

Destruição do tecido conjuntivo

Na periodontite crónica os fibroblastos locais são estimulados a segregar mediadores da destruição: PGE2 e MMP (Wolf *et al.*, 2006).

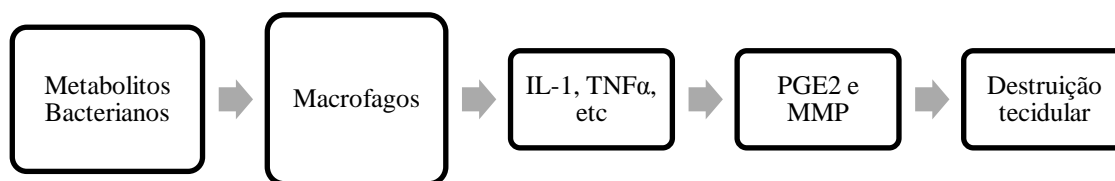


Figura 1 – Destruição do tecido conjuntivo na periodontite crônica (fonte própria)

Em situações de inflamação aguda ou abscesso há aumento de quimiocinas ativas, PMN saem os vasos, há morte celular dos mesmos e *stress* oxidativo, que leva a uma maior quantidade de enzimas líticas como hidrólases ácidas, elastases, proteases neutras que destroem o tecido (Wolf *et al.*, 2006).

Reabsorção óssea

A reação inflamatória que leva a reabsorção óssea depende de dois fatores. Primeiro, a concentração dos mediadores inflamatórios no tecido gengival tem de ser suficiente para ativar as vias de reabsorção óssea. Segundo, os mediadores inflamatórios têm de penetrar no tecido gengival para alcançar a distância crítica do osso alveolar (Cochran, 2008).

Os agentes desencadeantes da perda tecidual na periodontite são substâncias bacterianas como lipopolissacarídeos e ácidos lipoteicoicos (LTA). Estes causam alteração na quantidade de mediadores como IL-1, TNF- α , IFN μ e fatores de crescimento e fatores locais como PGE2 e MMP, estimulando a atividade de osteoclastos (Wolf *et al.*, 2006).

As substâncias bacterianas e mediadores inflamatórios inibem diretamente ou modulam os osteoblastos formadores de tecidos ósseo (Wolf *et al.*, 2006).

Quininas, como bradiquina e calidina, trombina também têm efeito de estimulação de reabsorção óssea, ao contrário de outras citocinas como IL-4,-10,-12,-13,-18 e interferon- β (IFN- β) que inibem a reabsorção óssea (Cochran, 2008).

A reabsorção ocorre durante toda a vida, estando dependente de fatores como vitamina D, calcitonina, IL1, IL6, TNF- α e outros. Muito embora seja o tecido mais rígido do periodonto é o mais instável, existindo um equilíbrio entre a formação nas zonas de tensão e a reabsorção nas zonas de pressão (Lindhe *et al.*, 2005).

Durante a resposta inflamatória, há alteração da expressão da proteína ligante do recetor ativador nuclear kappa B ligando (RANKL) na superfície do osteoblasto (Cochran, 2008).

O recetor ativador nuclear kappa B (RANK), o seu ligante (RANKL) e osteoprotegerina (OPG) são membros da família do fator de necrose tumoral relacionados com o metabolismo ósseo, estas regulam: formação, diferenciação e a atividade dos osteoclastos (Nanci & Bosshardt, 2006; Moraes, 2010).

RANK é um recetor transmembranar presente em células como macrófagos, linfócitos, células dendríticas e fibroblastos, que quando ativado pelo ligante, RANKL, promove a diferenciação e ativação de células osteoclásticas responsáveis pelo processo de reabsorção óssea (Nanci & Bosshardt, 2006).

A OPG impede esta ligação RANK/RANKL atuando como um recetor inibitório para a atividade osteoclástica (Moraes, 2010; Yousuf *et al.*, 2013).

Em condições normais, há um equilíbrio entre a reabsorção e a aposição óssea. Em certas condições ósseas inflamatórias, ocorrem alterações em que há formação óssea excessiva como na osteopetrose ou excesso de reabsorção óssea como na osteoporose e periodontite (Cochran, 2008).

O excesso de formação óssea pode dever-se ao aumento de OPG ou reduzida expressão de RANKL, resultando num decréscimo no rácio RANKL/OPG. Por outro lado, aumento de RANKL, ou diminuição de OPG, resultando num aumento do rácio RANKL/OPG, pode levar a excesso de reabsorção óssea (Cochran, 2008).

Durante a resposta inflamatória, células T e as citocinas pro-inflamatórias, como IL-1 e TNF- α podem induzir a atividade osteoclástica por aumento de expressão de RANKL, ocorrendo diminuição de produção de OPG (Nanci & Bosshardt, 2006; Cochran, 2008).

Alguns estudos comprovaram um aumento na concentração solúvel de RANKL, sem uma correspondente alteração nos valores de OPG em doentes com periodontite crónica, comparando com um grupo controlo, composto por indivíduos saudáveis (Cochran, 2008). Klein e Raisz referem que prostaglandinas são potentes estimuladores de reabsorção óssea (Williams, 2008).

2.6.3 Classificação quanto ao tipo, gravidade e localização

Periodontite crónica

Neste caso o grau de destruição corresponde aos fatores locais, isto é, a placa bacteriana é um promotor visível e estão associados vários padrões bacterianos. A taxa

de progressão da doença vai de lenta a moderada, podendo atingir espaços temporais de maior velocidade. Pode ocorrer em qualquer idade (Armitage, 2004).

Quanto à gravidade pode ser ligeira quando a perda de inserção clínica é inferior a 3 mm, moderada quando este valor sobe para o intervalo entre os 3 e os 4 mm, e severa quando esta é superior a 5 mm (Van der Velden, 2000).

Relativamente à localização, diz-se localizada quando atinge menos de 30% do periodonto, e generalizada quando há mais de 30% de locais afetados (Armitage, 2013).

Clinicamente, caracteriza-se por inflamação gengival com alteração da cor, textura e exsudado, indolor, mobilidade dentária, progressão lenta, com ausência de alteração dos neutrófilos ou linfócitos. Radiograficamente, são visíveis defeitos ósseos verticais e horizontais e alargamento do espaço do LP (Lindhe *et al.*, 2005).

Periodontite agressiva

Muito embora o aspeto seja de saúde periodontal, nestes casos, temos uma ausência de relação entre a quantidade de depósitos bacterianos e a gravidade da destruição do periodonto. Verifica-se uma acelerada destruição óssea e perda de inserção. Há uma tendência familiar para esta patologia e está frequentemente articulada a infeções por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* (Picolás, Lerchen-Sehm, Abron, Fine, & Papapanou, 2005).

O periodonto tem as defesas insuficientes, com os neutrófilos a funcionarem de maneira diferente do habitual e a resposta dos anticorpos aos antígenos é deficiente (Picolás *et al.*, 2005).

Esta classifica-se como localizada quando abrange primeiros molares e incisivos e generalizada quando os primeiros molares, incisivos e pelo menos mais três dentes permanentes afetados (Armitage, 2013).

Uma avaliação médica geral deve ser tida em conta, para determinar se haverá uma doença sistémica, sobretudo em crianças e jovens adultos com periodontite grave, principalmente nos casos em que não há uma resposta positiva ao tratamento principal.

Habitualmente, tratamentos como a tartarectomia ou alisamento radicular são ineficazes, no entanto este tipo de tratamento pode, em fases iniciais da patologia, ser conjugado com terapêutica antimicrobiana. Devem considerar-se, ainda, testes de identificação microbiana e sensibilidade antibiótica (Lindhe *et al.*, 2005).

2.7 Tratamento Periodontal

O principal objetivo é delinear o tratamento da periodontite e traçar uma sequência coerente para uso dos meios terapêuticos, incluindo: tratamentos não cirúrgicos, cirurgia, regeneração, terapia periodontal cosmética ou colocação de implantes (American Academy of Periodontology, 2011).

A maioria dos doentes pode reter a sua dentição durante toda a vida com o tratamento apropriado, controlo adequado de placa e biofilme e cuidados contínuos. (Mubarak *et al.*, 2010).

A especialidade da periodontologia dedica-se a manter a saúde, função, conforto e estética nas estruturas e tecidos de suporte da boca. Sendo que a finalidade da terapia periodontal é preservar, melhorar e manter a dentição natural, os implantes, o periodonto e tecidos peri-implantares (AAP, 2011).

Existem três tipos de medidas: relacionadas com a causa, corretoras e de manutenção. Após o diagnóstico passa-se para uma fase de apresentação do caso em que se esclarece o doente sobre as várias finalidades do tratamento, isto é, explica-se qual é o problema e como se resolve o mesmo. O doente é elucidado sobre os sinais objetivos ou resultantes de exames complementares de diagnóstico que contribuíram para o diagnóstico e respetivo registo: IP, IG, exames radiográficos, periodontograma (AAP, 2011).

São ensinadas ao doente as várias técnicas de escovagem, Bass, Charter, tanto com escova elétrica como com manual, a limpeza interdentária e os dentífricos a usar (Sala & Garcia, 2005). Controlo da inter-relação com doenças sistémicas, quando apropriado deve ser tido em conta (AAP, 2011).

É indispensável uma nova informação e uma manutenção regular, todos os 3 meses, permitindo controlo da formação de biofilme (Emery & Degorce, 2003).

O tratamento inicial, denominado de causal, tem como aplicação a eliminação e controlo de placa bacteriana, prevenindo a recorrência dos depósitos bacterianos nas superfícies supra e subgingivais (Lindhe *et al.*, 2005).

A tartarectomia que consiste na eliminação do cálculo supra e subgingival (AAP, 2011). Esta redução de flora permite uma diminuição dos sinais de inflamação e retoma a função de barreira epitelial, sem alterações do nível de inserção (Emery & Degorce, 2003).

2.7.1 Tratamento não cirúrgico

Passa-se então, para a raspagem e alisamento radicular, por vezes incorporado no tratamento cirúrgico (AAP, 2011; Javed *et al.*, 2014).

Raspagem é um procedimento que tem como finalidade remover o biofilme, a placa e cálculo da coroa dos dentes sem modificar a superfície radicular. Pode ser supra ou subgingival. O alisamento radicular consiste na eliminação do cimento radicular infectado, é o meio em que o cimento amolecido é removido, conferindo à superfície do dente características de dureza, tornando-a mais lisa (Lindhe *et al.*, 2005; Wolf *et al.*, 2006).

Tradicionalmente, o alisamento é feito por quadrantes ou sextantes em intervalos regulares de uma a duas semanas. Correntemente, é conhecido o sucesso clínico deste procedimento devido à redução de agentes patogénicos, seguido de um crescimento de bactérias benéficas (Nassar, Poletto, Salvador, Felipetti, & Nassar, 2013).

Ambos os procedimentos são realizados com anestesia local e podem ser fechados ou abertos, isto é, no fechado a instrumentação subgingival ocorre sem afastamento do tecido gengival, enquanto no aberto há exposição da raiz por meios de deslocação da gengiva (Lindhe *et al.*, 2005).

Quanto à instrumentação estes podem ser manuais, ultrassónicos e sónicos, rotatórios e de movimento alternado. As curetas são usadas para ambos os procedimentos (Wolf *et al.*, 2006). A lâmina é a parte ativa, que tem dois bordos cortantes curvos que se unem num bico arredondado. Habitualmente, são fabricadas com duas pontas (Lindhe *et al.*, 2005).

A instrumentação subgingival tem como objetivo a resolução da inflamação gengival, removendo os microrganismos da bolsa, e tem os seguintes passos:

- Após a injeção de anestesia segue-se a colocação da sonda para medir a profundidade de sondagem, a anatomia radicular a localização dos depósitos de cálculo.
- A afiação dos instrumentos pode ser através de pedras rotatórias (cilíndricas ou cónicas) ou de pedras “planas” (pedras da Índia ou Arkansas).
- De seguida, inicia-se, com a cureta a limpeza da bolsa, empunhando o instrumento como se fosse uma caneta apoiando o dedo anular ou médio.
- A operação de corte deve ser realizada desde o fundo da bolsa com direção a coronal. Depois de terminados os golpes de trabalho, ainda temos uma fase de acabamento, para produzir uma superfície radicular lisa.

- Para se avaliar o efeito do tratamento inicial verifica-se a resolução da inflamação gengival, redução da profundidade de sondagem, o nível clínico de inserção, mobilidade dentária e nível de higiene (Wolf *et al.*, 2006).

Segue-se, então a reavaliação, o tratamento corretor e fase de manutenção.

Na reavaliação reflete-se sobre os resultados encontrados relativamente à eliminação ou controlo das doenças dentárias. Deste modo, reavaliam-se as cáries, a condição gengival, mobilidade e atingimento de furcas, medição da profundidade de sondagem (Lindhe *et al.*, 2005).

Quanto ao tratamento corretor, é feito apenas em casos em que posteriormente ao tratamento causal, houve uma diminuição nos índices de placa e gengival. Procede-se à extração de dentes inviáveis, tratamento endodôntico adicional, cirurgia periodontal e tratamento restaurador e protético definitivo (Lindhe *et al.*, 2005). Em áreas de dentição em que persistem as lesões inflamatórias sem resolução após tartarectomia e alisamento radicular, em que há, ainda presença de hemorragia à sondagem e profundidades maiores que 4 mm, opta-se pela cirurgia periodontal (Wolf *et al.*, 2006).

2.7.2 Cirurgia periodontal

Procedimentos ressetivos, em tecidos moles, para reduzir ou eliminar bolsas periodontais e criar uma forma gengival que facilite a higiene oral e manutenção periodontal podem ser realizados em tecidos moles, tecido ósseo, tecidos dentários ou combinação destes dois últimos. Em tecidos moles as técnicas usadas são: gengivetomia, gengivoplastia e procedimentos mucogengivais (AAP, 2011).

Relativamente, ao tecido ósseo realiza-se osteotomia e osteoplastia, enquanto nos tecidos dentários se executa hemisseccção, amputação e odontoplastia (AAP, 2011).

Procedimentos de regeneração periodontal incluem enxertos ósseos usando materiais biológicos, regeneração tecidular guiada, e combinação destes procedimentos em defeitos ósseos e defeitos de recessão gengival. A cirurgia plástica periodontal serve para aumento, correção de recessão gengival ou deformação de tecido mole ou ainda por motivos estéticos (AAP, 2011).

A abordagem cirúrgica fornece uma melhor redução das bolsas a curto e longo prazo comparativamente com os métodos não cirúrgicos, no entanto há uma recolonização efetiva após 2 a 4 semanas, sem erradicação dos agentes patogénicos,

pois a eliminação mecânica é não específica relativamente à flora microbiana (Emery & Degorce, 2003).

Por fim, no tratamento de manutenção avalia-se o nível de higiene oral através do índice de placa e índice gengival, procede-se a tartarectomia e polimento. Estas visitas devem ser periódicas, com o objetivo de prevenir a recidiva da doença, e consoante o tipo de doente que temos relativamente ao nível de higiene, este intervalo deve ser de cerca de 3 meses. Na reavaliação anual reavalia-se as cáries, IP e IG, sondagem, furcas, mobilidade e *status* radiográfico (Lindhe *et al.*, 2005).

Entre os fatores que podem alterar os resultados estão as doenças sistémicas, controlo inadequado de biofilme e placa bacteriana, fatores de origem desconhecida ou indeterminada, problemas endo-perio, inabilidade ou falha do doente de seguir as indicações do programa de tratamento e manutenção, influencias ambientais adversas tais como tabagismo e *stress*, disfunção oclusal e causas iatrogénicas (AAP, 2011).

2.7.3 Controlo químico

A rápida recolonização bacteriana, assim como a capacidade de certas espécies invadirem os tecidos gengivais, impede que o tratamento da infeção periodontal seja dominado apenas pelo controlo mecânico. Uma falha no controlo da placa supragengival permite um restabelecimento da flora microbiana em 40 a 60 dias após destartarização da superfície radicular (Emery & Degorce, 2003).

Entrando no século XX, uma das primeiras estratégias para controlo da doença periodontal foi o uso de antissépticos (Williams, 2008).

Agentes químicos podem ter um uso apropriado para reduzir, eliminar, ou alterar a qualidade dos agentes patogénicos, ou para alterar a resposta do hospedeiro, através de vias locais e sistémicas (AAP, 2011).

Antibióticos são usados em conjugação com alisamento radicular, mas apenas em casos de doença refratária ou na presença de febre ou linfadenopatia, pois há riscos de reações adversas ao antibiótico ou crescimento de organismos multirresistentes aos antibióticos (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Lambert desenvolveu o Listerin®, primeiro como desinfetante de material cirúrgico, depois foi introduzido no mercado para tratamento da halitose. De seguida outros antissépticos foram criados e colocados no mercado para uso dentário como

fluoreto de amina, cloroheixidina, triclosan, compostos de amónia quaternária e povidona iodada (Williams, 2008).

Os dentífricos antissépticos são eficazes na redução da acumulação de placa em cerca de 20 a 50%, os bochechos permitem uma diminuição da mesma e de gengivite entre 0 a 75% (Emery & Degorce, 2003).

A cloroheixidina, bactericida por rotura da parede bacteriana, dispõe de uma ação sobre os dentes e a mucosa oral (Emery & Degorce, 2003). É um agente anti-placa, com grande atividade antibacteriana e elevada substantividade. Esta reduz a placa, previne o desenvolvimento de gengivite e reduz a incidência de lesões de cárie (Sala & Garcia, 2005).

No entanto tem uma atividade reduzida na presença de compostos orgânicos, ou mesmo neutralizada por compostos aniónicos de alguns dentífricos (Emery & Degorce, 2003).

A povidona iodada é um antisséptico com o espectro de ação largo, com uma ação bactericida. Estudos comprovam melhorias nos resultados como coadjuvante em tratamento não cirúrgico (Emery & Degorce, 2003).

A melatonina é uma indelamina secretada pela glândula pineal e pode ter uma função de modular a imunidade. A melatonina sintética permite a estimulação e proliferação do colagénio tipo I e promove a formação óssea (Cutando *et al.*, 2013)

Os AINES (anti-inflamatórios não esteroides) podem ser usado para diminuir a síntese de PGE2 por bloqueio da COX-1 e COX-2 (Wolf *et al.*, 2006).

2.7.3.1 Full mouth disinfection

Sabe-se que a suscetibilidade do hospedeiro não pode ser modelada a nível clínico, com exceção do medicamento anti-inflamatórios, a terapia periodontal foca-se em eliminar e reduzir os agentes patogénicos do periodonto em combinação com o restabelecimento, principalmente cirúrgico, dos sulcos periodontais (Quirynen *et al.*, 2006). Muitos estudos corroboram a presença dos agentes anteriormente referidos que persistem ou restabelecem-se depois do tratamento, estando isto associado a resultados clínicos negativos do tratamento periodontal. Danos no cimento e dentina podem servir de reserva bacteriana para recolonização de superfícies radiculares já alisadas anteriormente (Nanci & Bosshardt, 2006).

Cerca de uma semana depois, o sulco periodontal é novamente recolonizado, pelo número inicial de bactérias, felizmente com menos composição patogénica. A origem destas bactérias mantém-se em debate (Quirynen, Teughels, Pauwels, & van Steenberghe, 2005). A maior causa de colonização subgengival deve-se à multiplicação da bactéria junto ao epitélio juncional e/ou sulcular e ainda à dentina (Quirynen *et al.*, 2006).

Recentes estudos revelam que estes sulcos “prístinos” mostram uma flora microbiana madura numa semana com composição semelhante à de sulcos vizinhos, o que indica que há uma rápida colonização que continua a ocorrer. A esta colonização de bolsas por tratar para zonas tratadas denomina-se contaminação cruzada ou translocação intraoral (Quirynen *et al.*, 2005).

O conceito de *one-stage full-mouth disinfection* foi proposto por um grupo de investigadores da Bélgica, coordenado por Marc Quirynen. Originalmente, o protocolo incluiu desinfeção de toda a cavidade oral num período de 24 horas, para além disso há a eliminação de deposição de placa e agregação microbiana nas superfícies dentárias, prevenindo contra a formação de biofilme usando bochechos de clorhexidina (Emery & Degorce, 2003; Nassar *et al.*, 2013). Associadamente, o protocolo promove desinfeção também na língua, glândulas e saliva (Quirynen *et al.*, 2005).

O objetivo desta opção de tratamento periodontal é a eliminação completa e simultânea de todas as bactérias nas bolsas periodontais em menos de 24 horas (numa única sessão ou duas). Este método permite eliminar ou reduzir as bactérias patogénicas da cavidade oral que podem provocar reinfeção de zonas já tratadas anteriormente.

Depois do diagnóstico periodontal, na mesma sessão do alisamento radicular administra-se clorhexidina para as bolsas. Tem, no entanto, os mesmos resultados que o tratamento habitual nas várias sessões (<http://www.propdental.es/en/periodontal-disease/full-mouth-disinfection/>).

Protocolo:

1. Sondagem periodontal e diagnóstico
2. Instruções de higiene
3. Remoção de placa supra e subgengival com ultrassons
4. Alisamento radicular com curetas dentro de 24 horas
5. Alisamento radicular com *periojet* dentro de 24 horas
6. Escovar a língua durante 60 segundos com 0,1 ou 0,12% de clorhexidina em gel

7. Bochechar com 0,2% de clorohexidina durante 2 minutos
8. Irrigação subgingival nas bolsas periodontais com pelo menos 5 mm com gel de clorohexidina a 1%, 3 vezes durante 10 minutos.

(<http://www.propdental.es/en/periodontal-disease/full-mouth-disinfection/>)

Vantagens

- Muitos doentes preferem este método por se realizar em menos sessões
- O médico dentista pode trabalhar durante 2 horas com o mesmo doente
- O tempo no consultório é mais produtivo, sendo desnecessário a troca de instrumentos e outro material.
- Observa-se um maior cumprimento nas consultas marcadas (Quirynen *et al.*, 2005).

Foi realizado um estudo com finalidade de avaliar os benefícios do *one stage full mouth disinfection* (Quirynen *et al.*, 2006).

Formaram-se 5 grupos que receberam variados tratamentos:

1. Alisamento radicular quadrante a quadrante com 2 semanas de intervalo entre cada um.
2. *Full mouth* de alisamento radicular em dois dias consecutivos
3. *Full mouth disinfection* com alisamento radicular em dois dias consecutivos com aplicação de clorohexidina nos dois meses seguintes
4. *Full mouth disinfection* com alisamento radicular em dois dias consecutivos com aplicação de fluoreto de amina nos dois meses seguintes
5. *Full mouth disinfection* com alisamento radicular em dois dias consecutivos com aplicação de clorohexidina nos dois meses seguintes e fluoreto de amina nos seis meses seguintes (Quirynen *et al.*, 2006).

Todos os parâmetros periodontais mostraram melhorias durante todo o estudo. No entanto, as melhorias menos significativas foram registadas no grupo controlo (1). Os melhores resultados foram verificados quando foi feita a aplicação de clorohexidina.

Estas observações permitem-nos concluir que há benefício do método *Full mouth disinfection*, principalmente devido ao uso de antissépticos e por execução da terapia em tempo curto, em doentes com risco de contaminação cruzada (Quirynen *et al.*, 2006).

As reduções de profundidade de sondagem e ganho na inserção, comparando com o tratamento durante as 4 sessões, apresentam melhorias. Estas melhorias são observadas até 8 meses (Emery & Degorce, 2003).

2.7.3.2 Antibiótico para tratamento periodontal

Uma nova teoria diz que a placa específica precisa de terapia específica para a eliminação de certas espécies, recorrendo, também aos antibióticos para além do tratamento mecânico e antissépticos (Emery & Degorce, 2003).

A descoberta dos antibióticos, perto de 1920, começando com sulfanilamida, penicilina e estreptomicina conduz a estratégias adicionais para o controlo da doença periodontal (Williams, 2008).

Antibióticos Sistémicos:

Nas situações específicas, em que a terapia relacionada com a remoção da causa primária não se mostrou efetiva, o uso de antibióticos sistémicos tem-se apresentado um aliado para o sucesso do tratamento periodontal (Matos, Azoubel, Azoubel, & Oliveira, 2012).

A microbiota oral tem um grande potencial patogénico para os tecidos periodontais, por isso é de interesse o uso de antibióticos como coadjuvantes nos tratamentos específicos destes quadros (Amorim, 1994).

Antimicrobianos administrados por via sistémica são eliminados sob forma ativa pelo fluido gengival e fluido salivar, exercendo, assim, atividade no sulco gengival (Amorim, 1994).

Os principais princípios ativos são: penicilinas, tetraciclina, eritromicina, espiromicina e nitroimidazóis (Amorim, 1994).

Penicilina: Bactericida que impede síntese de parede celular (Wolf *et al.*, 2006), estando contraindicado em casos de hipersensibilidade (15% dos adultos) (Amorim, 1994).

Em caso de doentes com periodontite agressiva localizada pode-se optar por amoxicilina (penicilina semissintética) (Amorim, 1994).

O *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (o microrganismo com maior frequência em periodontite) é resistente à penicilina, não sendo esta a melhor opção (Amorim, 1994).

Tetraciclina - Bacteriostático que inibe a síntese proteica, tendo um amplo espectro de ação sobre Gram- e Gram+ (Amorim, 1994; Wolf *et al.*, 2006).

Estudos relatam que da sua administração sistêmica resultam altas concentrações do mesmo no fluido gengival, osso alveolar e tecidos inflamados e inibe a collagenases. (Amorim, 1994)

Diferenças significativas, foram encontradas nos casos de reincidência da doença periodontal (Amorim, 1994). A doxiciclina é um derivado de oxitetraciclina. Atua sobre a modulação da resposta ao hospedeiro, diminuindo a severidade sobre os tecidos de suporte (Matos *et al.*, 2012).

Eritromicina - Atua na inibição da síntese proteica, e é muito usado em casos de hipersensibilidade à penicilina. Embora se use em tratamentos orais, não é o mais indicado para controle dos microrganismos periodontopatogênicos (Amorim, 1994; Wolf *et al.*, 2006),

Espiramicinas - Bacteriostático da família dos macrólidos que atua nas Gram+ e em menor intensidade nas Gram- e espiroquetas (Amorim, 1994; Wolf *et al.*, 2006)

Observou-se um decréscimo de *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sanguis*, mas não houve alteração no processo inflamatório gengival, nem no número de Gram-. Há resistências a este fármaco (Amorim, 1994).

Nitromidazol - Bactericida que atua a nível do ácido nucleico. Com espectro largo, maioritariamente, sobre bactérias anaeróbias e há aumento da concentração do mesmo no fluido gengival (Amorim, 1994). Os derivados são metronidazol e omidazol.

Estudos indicam que metronidazol associado à terapia básica reduz a necessidade cirúrgica. Estes fármacos não são muito usados devido aos efeitos colaterais e desenvolvimento de estirpes resistentes. A associação de amoxicilina ao metronidazol apresenta efeito sinérgico, enquanto que a associação tetraciclina ao metronidazol é mais eficaz no controlo de placa (Amorim, 1994).

Existem algumas vantagens na utilização de antibióticos sistêmicos como por exemplo ter uma área de ação ampla e alcance de reservatórios de microrganismos patogênicos a longa distância, por outro lado a concentração local é baixa e há efeitos colaterais sistêmicos (Wolf *et al.*, 2006).

Antibióticos Locais:

Investigações elaboradas por Goodson e Lindhe em 1979 sugerem que a colocação do antibiótico no local da infecção impede o crescimento microbiano (Williams, 2008). Dos antimicrobianos de ação local, muitos têm demonstrado eficácia clínica, especialmente em doentes em terapia de manutenção e como complementares à curetagem e alisamento radicular. São exemplo dos fármacos o metronidazol, a clorhexidina e a tetraciclina (Meira *et al.*, 2007).

O objetivo é a manutenção de concentrações efetivas dos agentes químicos por longos períodos de tempo, no local, a fim de reduzir a microbiota patogênica subgengival, modular a resposta inflamatória do hospedeiro, para minimizar os efeitos de destruição tecidual, mesmo que haja eliminação do fármaco através do fluxo do fluido gengival (que se renova 20 microlitros por hora) (Meira *et al.*, 2007).

As vantagens da terapêutica local são:

- Atingir altas concentrações quando comparadas com a administração sistêmica
- Aplicação profissional independente da adesão e colaboração dos doentes
- Ausência de efeitos colaterais relevantes
- Reduzido o risco de desenvolvimento de resistência a fármacos pelas populações de bactérias comensais (Meira *et al.*, 2007).

Como desvantagens da terapia local temos:

- Dificuldade em posicionar o agente antimicrobiano nas bolsas periodontais e lesões de furca
- Falta de colaboração, habilidade manual e conhecimento anatômico por parte do doente quando este tratamento é associado a cuidados de higiene oral
- Aumento do tempo despendido na aplicação profissional em presença de numerosas lesões avançadas
- Limitação da substantividade do fármaco numa única exposição
- A aplicação local do fármaco dentro das bolsas periodontais não atinge os agentes patogênicos periodontais que residem em áreas adjacentes ao tecido conjuntivo gengival ou superfícies orais extra-bolsa, o que aumenta o risco de reinfeção posterior e recorrência da doença em áreas já tratadas (Meira *et al.*, 2007).

Como exemplos de antibióticos de ação local usados como coadjuvante da terapia periodontal temos:

Gel de Metronidazol - Antibiótico bio-reabsorvível, composto por benzoato de metronidazol a 25% numa matriz de glicerol e óleo, bactericida contra espécies anaeróbias, interferindo na síntese de ácido nucleico.

O mecanismo de ação inicia-se no local quando o ponto de fusão atinge 30°C, aderindo à bolsa, entra em contato com substâncias aquosas, espontaneamente e o fluido viscoso de cristais transforma-se em gel. O gliceril mono-oleato decompõe-se por lípases e o princípio ativo é libertado no interior da bolsa (Meira *et al.*, 2007).

Num estudo de Stolze, a matriz do gel desapareceu após a aplicação, não apresentando diferenças significativas dos resultados quanto a parâmetro clínicos e microbiológicos (Meira *et al.*, 2007).

Griffiths *et al.* (2000) *in* (Meira *et al.*, 2007) comprovaram melhores resultados no grupo onde foi combinada a terapia básica com o gel do que no grupo controle durante 9 meses. Tem uma ação entre 24 a 36 horas (Wolf *et al.*, 2006).

Chip de Clorohexidina - Gluconato de clorohexidina tem amplo espectro contra microrganismos orais anaeróbios e aeróbios, Gram negativo e positivo, periodontopatogénicos (Meira *et al.*, 2007).

Em forma de chip, esta de apresentação contém 25 mg de clorohexidina numa matriz biodegradável de gelatina hidrolisada, glicerol e água purificada e o dispositivo é sensível ao calor, e as suas diemensões são 3x4 mm (Wolf *et al.*, 2006 Meira *et al.*, 2007).

A molécula é dicatiónica, permitindo que ocorra o mecanismo de ação que consiste na carga positiva da clorohexidina que é absorvida pela parede celular do microrganismo (com carga negativa) promovendo a rotura da mesma e perda do conteúdo intracelular (Meira *et al.*, 2007).

Permanece na concentração mínima inibitória durante 9 dias (Meira *et al.*, 2007).

A sua utilização justifica-se, segundo Jeffcoat (1998) *in* (Meira *et al.*, 2007), pois o seu uso como coadjuvante da terapia básica leva a redução da profundidade de sondagem e ganhos clínicos de inserção.

No entanto noutros estudos há evidência de baixa substantividade deste fármaco, por fraca aderência à superfície radicular e alta afinidade de saliva, proteínas de soro e sangue (Meira *et al.*, 2007).

Noutra perspetiva, a *Porphyromonas gingivalis* liberta produtos que comprometem e inativam a clorohexidina, não sendo desta forma o veículo farmacológico mais adequado (Meira *et al.*, 2007).

Fibras de Tetraciclina 25% - Bacteriostático não absorvível de libertação local, que inibe a síntese proteica das bactérias (Meira *et al.*, 2007).

Constituído por fibras de acetato vinilético monolítico impregnados em tetraciclina em pó na percentagem de 25% (12,7 mg. Após um período de sete dias tem de se remover o sistema da bolsa periodontal (Meira *et al.*, 2007)

Foram encontrados bons resultados, relativamente ao número de sítios livres de agentes patogénicos periodontais por um grande período, comparando com terapia básica (Meira *et al.*, 2007).

Esferas de minociclina - antibiótico semissintético de amplo espectro derivado de tetraciclina, cuja atividade antimicrobiana se baseia na inibição da síntese proteica das bactérias. O veículo onde 1 mg de minociclina é transportado é constituído por 3mg de um polímero bio-adesivo e bio-absorvível sob a forma de esfera.

As microesferas são colocadas no fundo da bolsa, o fluido crevicular hidrolisa o polímero, libertando a minociclina, atuar durante 14 dias (Meira *et al.*, 2007).

Este método, seguro e bem tolerado, permite aumentar os efeitos terapêuticos da raspagem e alisamento radicular em indivíduos com periodontite crónica. Williams *et al* (2001) in Meira *et al.* (2007) comprovaram que o efeito era 22% melhor do que o tratamento subgingival isolado.

Hiclato de Doxíciclina - Bacteriostático de amplo espectro, semissintético, biodegradável.

Apresentado em duas seringas e quando em contacto com fluido gengival crevicular, solidifica, libertando o fármaco durante sete dias (Meira *et al.*, 2007).

Este tem sido considerado o antimicrobiano local mais benéfico, melhorando os sinais clínicos de inflamação, diminui a profundidade de sondagem e ganho clínico de inserção (Meira *et al.*, 2007).

A doxíciclina não age como antibacteriano em doses baixas, mas como inibidor de enzimas que dependem de zinco e cálcio, por exemplo as metaloproteinases da matriz (Wolf *et al.*, 2006).

2.8 Periodontite e Doenças Sistêmicas

Ao longo da história, a crença de que a cavidade oral foi causa de muitas doenças sistêmicas foi atribuída ao trabalho de Miller e Hunter. Aparentemente doenças orais podem, de fato, contribuir para doenças sistêmicas como aterosclerose, diabetes e efeitos adversos na gravidez (Williams, 2008). A periodontite está associada a doenças e condições sistêmicas: nascimentos prematuros, doenças cardiovasculares, diabetes, doenças pulmonares (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Uma saúde periodontal pobre está relacionada com o risco de nascimento prematuro, baixo peso à nascença e pré-eclampsia, com predominância em afro-americanas ou hispânico-americanas comparando com outras etnias (Pihlstrom *et al.*, 2005; Lindhe *et al.*, 2005),

Esta relação é atribuída às exposições repetidas dos tecidos periodontais aos agentes patogênicos através da bacteriemia e da ação dos mediadores inflamatórios produzidos nos tecidos periodontais que podem entrar no sistema circulatório e criar uma cascata inflamatória no útero (Lindhe *et al.*, 2005).

Fusobacterium nucleatum e *Capnocytophaga sputigena* foram detetados no fluido amniótico com membranas intatas e que entraram em trabalho de parto prematuramente (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Inflamação periodontal tem um papel na iniciação ou progressão de doenças das artérias coronárias e nos ataques cardíacos. Altas concentrações sistêmicas de proteína C reativa, fibrinogénio e citocinas estão identificadas como causa de aterosclerose. Procedimentos não cirúrgicos para tratamento periodontal, mostraram uma redução de marcadores de inflamação e da proteína C reativa (Pihlstrom *et al.*, 2005).

A ligação entre a doença periodontal e as doenças sistêmicas ainda não está totalmente esclarecida, mas aspetos imunitários da doença periodontal têm um papel na diabetes *mellitus* (Pucher & Stewart, 2004; Slavicek & Slavicek, 2008). Periodontite é indicada como um preditor de morte por isquemia de doença cardíaca e nefropatia diabética (Preshaw *et al.*, 2011).

Periodontite severa foi observada em alterações dos neutrófilos incluindo Agranulocitose, Neutropenia cíclica, Síndrome de Chédiak-Higashi e noutras doenças como Síndrome Papillon-Lefevre, Síndrome de Down em que também há alterações secundárias a nível dos neutrófilos (Schenkein, 1999).

Várias infecções respiratórias parecem estar associadas a doença periodontal. Há estudos que demonstram que agentes respiratórios patogênicos com potencial para causar pneumonia colonizam a boca em unidades de cuidados intensivos. Em doentes que vivem em instituições, comprovou-se que boa higiene oral mecânica e antisséptica diminui o risco para infecções respiratórias (Pihlstrom *et al.*,2005).

3. PERIODONTITE E DIABETES MELLITUS

3.1 Correlação Periodontite e Diabetes mellitus

3.1.1 Mecanismos patogénicos que ligam diabetes à periodontite

Efeitos da diabetes na microbiota subgengival:

A diferença de espécies na microbiota de doentes diabéticos comparando com doentes não diabéticos não está ainda totalmente esclarecida na periodontite severa, no entanto a *Porphyromonas gingivalis* tem maior prevalência em doentes diabéticos (Ohlrich, Cullinan, & Leichter, 2010; Chang & Lim, 2012).

No entanto não houve diferença em *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, e *Prevotella intermedia* (Chang & Lim, 2012).

Segundo Mashimo *et al.* in Lindhe *et al.* (2005), cerca de 24% da flora obtida a partir de culturas de lesões periodontais em doentes diabéticos tipo I era da espécie *Capnocytophaga*.

Outros estudos, em que se testaram 17 espécies, usando a técnica de hibridização DNA-DNA, os valores subiram na placa supragengival em doentes diabéticos, das seguintes bactérias: *Treponema denticola*, *Streptococcus sanguinis*, *Prevotella nigrescens*, *Staphylococcus intermedius*, e *Streptococcus oralis*. Mas não houve diferenças significativas na amostra da placa subgengival (Ohlrich *et al.*, 2010).

Foi demonstrada uma maior prevalência de espécies como *Prevotella intermedia* e *Porphyromonas gingivalis* em diabetes tipo II comparando com não diabetes, usando o teste PCR (*Polimerase chain reaction*) (Ohlrich *et al.*, 2010; Chang & Lim, 2012). Outros estudos realizados em jovens japoneses com DM tipo I, observaram uma maior quantidade de *Porphyromonas* e *Prevotella Intermedia*, em doentes com periodontite do que sem periodontite (Preshaw *et al.*, 2011).

Seppela & Ainamo in Lindhe *et al.* (2005) demonstraram evidência de que espiroquetas e bacilos móveis aumentam significativamente, e um decréscimo de cocos periodontais num grupo de diabéticos insulínodépendentes não controlados, em comparação com doentes bem controlados.

A glucose está contida no GCF (fluido crevicular gengival) em maior quantidade em doentes diabéticos do que em não diabéticos, isto pode levar a uma alteração na

fonte de nutrientes para os microrganismos subgengivais e altera as proporções de certas espécies no biofilme (Ohlrich *et al.*, 2010).

Alterações da saliva podem ocorrer em diabéticos, tanto na quantidade como na qualidade, isto é, ocorre hipossalivação devido a hiperglicemia, medicação hipoglicemiante oral e pH ácido que leva a úlceras, queilites, língua fissurada (Alves *et al.*, 2007).

Por outro lado, há elevação dos níveis de glicose, potássio, cálcio (predispõe a formação de cálculo e fatores irritativos no periodonto), magnésio, proteínas, alfa-amilase, IgA, IgM e maior atividade da peroxidase (contribui para o desenvolvimento da gengivite através do exsudado de leucócitos no fluido crevicular) (Alves *et al.*, 2007).

A diabetes provoca aumento na concentração de glicose e um decréscimo no nível de fator de crescimento na saliva e fluido crevicular gengival, o que altera a microbiota das bolsas, favorável ao crescimento de anaeróbios Gram- (Chang & Lim, 2012), estimulando o crescimento bacteriano, há redução da capacidade dos fibroblastos em promover a cicatrização e aumenta a produção de ácido lático, reduzindo o pH e diminuindo a capacidade tampão (Alves *et al.*, 2007).

A aparente falta de relevância na microflora bacteriana sugere que as alterações da resposta imunológica do hospedeiro têm uma forte influência no aumento da prevalência e severidade da destruição periodontal em diabéticos (Chang & Lim, 2012).

Efeito sobre a resposta do hospedeiro:

A resposta do hospedeiro resume-se em vários níveis como leucócitos polimorfonucleares; citocinas, monócitos e macrófagos e tecido conjuntivo (Lindhe *et al.*, 2005).

Relativamente aos leucócitos polimorfonucleares, associados à sua diminuição e defeitos na quimiotaxia, podem danificar as defesas e avanço da infecção. No fluido gengival, a partir de PMNs, a atividade da collagenase aumenta em doentes diabéticos segundo Ueta et cols. (1993) in Lindhe *et al.*, (2005).

Por outro lado, ainda no fluido gengival, há um aumento dos níveis de IL-1B e PGE2. As complicações diabéticas são resultado de uma glicosilação não enzimática de numerosas proteínas por hiperglicemia crônica, que levam a acumulação de produtos finais de glicosilação avançada. Segundo Brownlee, uma excessiva libertação de

citocinas é resultado do anterior processo associado aos macrófagos e monócitos leva a um fenótipo destrutivo. Estando o fenótipo dos macrófagos alterado devido por AGE associada à superfície celular, evita o crescimento destes fatores imunológicos relacionados com o reparo, retardando a cicatrização (Lindhe *et al.*, 2005)

O tecido conjuntivo tem resposta alterada. Em casos de hiperglicemia, por diminuição da produção ou utilização de insulina, os fibroblastos do ligamento periodontal e gengival e osteoblastos têm um decréscimo do crescimento, proliferação, e síntese da matriz (Mealey & Oates, 2006).

Ulrich & Cerami, em 2001 *in* Lindhe *et al.*, (2005), referem que o oxigénio reativo, prejudicial para a função celular nos tecidos gengivais, por *stress* oxidativo deve-se ao desenvolvimento de AGE, levando também a complicações destrutivas, por alteração da função de muitos elementos da matriz celular como o colagénio da parede.

Em meio hiperglicémico a difusão do oxigénio, a perda metabólica por eliminação, a migração de PMN e difusão de anticorpos podem estar prejudicados por espessamento da membrana basal. A perfusão de tecidos sofre alterações na medida em que às células endoteliais vasculares se ligam AGE, provocando vasoconstrição e formação de microtrombos (Lindhe *et al.*, 2005).

Influência da diabetes mellitus na periodontite:

Segundo Schneider *et al.* (1995); Rosa e Souza (1996); Lauda *et al.* (1998); Barcellos *et al.* (2000); Castro *et al.* (2000) e Souza (2001) *in* Sousa *et al.* (2013) referem que os tecidos periodontais dos doentes diabéticos do tipo II têm maior grau de vascularização, espessamento da parede vascular, obliteração total e parcial da luz vascular, alterações vasculares nos tecidos gengivais.

Estudos indicam que há fatores associados à diabetes que influenciam a saúde periodontal: a duração em que a diabetes afeta o periodonto, ainda que esta circunstância interfira mais no número de cáries do que na doença periodontal e doentes com complicações diabéticas mostram maior suscetibilidade para a periodontite e perda de inserção (Chang & Lim, 2012).

Olhando para o índice de placa, gengivite tem maior prevalência, duas vezes superior em doentes com diabetes do que nos indivíduos saudáveis, tal como hemorragia gengival, sugerindo um impacto direto da diabetes na resposta imune local à biofilme bacteriano (Mealey & Oates, 2006; Sima & Glogauer, 2013).

AGEs ativam osteoclastos e collagenases, conduzindo à destruição do osso e tecido conjuntivo, aumentando a progressão e gravidade da doença periodontal (Alves *et al.*, 2007).

A diabetes aumenta a inflamação periodontal, por exemplo, no fluido crevicular gengival os níveis de mediadores inflamatórios como PGE2 e IL-1 β são superiores em doentes com diabetes tipo 1 e gengivite ou periodontite do que nos indivíduos sem diabetes com alguma patologia periodontal (Mealey & Oates, 2006; Preshaw *et al.*, 2011).

A aderência dos neutrófilos, quimiotaxia e fagocitose estão prejudicadas, permitindo que a bactéria persista nas bolsas periodontais e aumentando a destruição periodontal. Há aumento de apoptose e o complexo monócito/macrófago tem uma resposta exagerada aos antígenos bacterianos em pessoas com diabetes, resultando numa produção pro inflamatória das citocinas e mediadores inflamatórios (Mealey & Oates, 2006; Chang & Lim, 2012; Stanko & Holla, 2014).

Num estudo de diabéticos verificaram um nível de IL-1 β no fluido crevicular superior nos doentes com HbA_{1c} > 8% do que nos doentes com HbA_{1c} <8. Diabetes prolongam a resposta inflamatória a *Porphyromonas gingivalis* como aumento da produção de TNF α (Mealey & Oates, 2006; Preshaw *et al.*, 2011).

Colagénio é uma proteína abundante que dá suporte aos componentes dos tecidos periodontais incluindo a gengiva, ligamento periodontal, cimento e osso alveolar, tal como a vasos sanguíneos. O metabolismo de tecido conetivo em diabéticos está alterado, sendo que quando na presença de hiperglicemia há uma alteração no metabolismo do colagénio, na homeostasia tecidular, participando na perda de inserção tecidular (Mealey & Oates, 2006; Ohlrich *et al.*, 2010; Chang & Lim, 2012).

Há uma disrupção na membrana que impede difusão do oxigénio, quimiotaxia e difusão de fatores de crescimento (Chang & Lim, 2012).

Em animais diabéticos, foi demonstrada uma prolongada expressão de TNF- α , resultando em maior dano periodontal e alteração de polissacáridos das vias sinalizadoras (Chang & Lim, 2012).

Durante as últimas duas décadas tem havido estudos para compreender a ligação entre a Diabetes *mellitus* e a doença periodontal. Estudos epidemiológicos mostram que a diabetes aumenta o risco de perda óssea alveolar e inserção, aproximadamente o triplo comparando com não-diabéticos (Comisso *et al.*, 2011).

Destas pesquisas surgiram três teorias: inflamação híper-reativa ao biofilme subgengival, dissociação de reabsorção óssea e reparação tecidual e o impacto dos produtos finais da glicosilação, AGEs, nos compartimentos celulares e extracelulares (Sima & Glogauer, 2013).

A diabetes parece modificar os tecidos periodontais em várias formas incluindo disfunções imunológicas, alterações microvasculares e mudanças na matriz extracelular.

A redução de quimiotaxia de PMN é um mecanismo patogénico importante em periodontite agressiva que também acontece em DM tipo I (Sima & Glogauer, 2013).

A inflamação híper-reativa expressa alterações combinadas com aumento da expressão da adesão de leucócitos pode levar a respostas inflamatórias ectópicas e degradação de tecidos por mecanismos enzimáticos e oxidativos. O aumento de permeabilidade microvascular gengival em diabetes *mellitus* sem periodontite sugere uma predisposição imunovascular para a periodontite (Mealey & Oates, 2006; Sima & Glogauer, 2013).

O desequilíbrio entre o recetor ativador do fator k B ligante nuclear e osteoprotegerina tem sido proposto como mecanismo ineficaz em doentes diabéticos na aposição óssea quando há progressão de periodontite. A dissociação reabsorção/aposição óssea leva à falta de conjugação, mediada pela inflamação, entre a reabsorção e formação óssea está associada à hiperglicemia no contexto de redução de proliferação de osteoblastos, diferenciação e produção de colagénio que pode ser revertido com tratamento insulínico (Sima & Glogauer, 2013).

A observação de altos níveis de albumina AGE nos tecidos gengivais em diabéticos pode indicar que a ativação de AGE leva a caminhos inflamatórios no periodonto que podem explicar parte do papel da hiperglicemia na periodontite (Mealey & Oates, 2006).

As vias inflamatórias da patogénese da periodontite e da resistência à insulina são comuns, especialmente a IL-6 e TNF- α que inflamam os tecidos e são conhecidos por afetarem negativamente a sinalização e ação da insulina (Engebretson, Gelato, Hyman, Michalowicz, & Schoenfeld, 2013).

Num estudo com 69 doentes com diabetes e doença periodontal encontraram uma associação significativa entre AGE sérico e a severidade da periodontite (Sima & Glogauer, 2013).

Houve, ainda, uma investigação para perceber a expressão de AGE na gengiva em doentes com os dois tipos de diabetes diagnosticados com doença periodontal. Os grupos dividiram-se em 16 indivíduos saudáveis a nível periodontal, 16 com diabetes tipo I, 16 com diabetes tipo II e outros 16 saudáveis a nível metabólico. Os investigadores encontraram níveis elevados de AGE em doentes com diabetes e uma elevada correlação entre níveis e o tempo a que estavam afetados pela diabetes. Não houve qualquer relação entre HbA1c, perfil lipídico, índice de massa corporal, idade ou AGE gengival (Sima & Glogauer, 2013).

3.1.2 Efeitos da periodontite na diabetes *mellitus*:

Estas citoquinas e mediadores inflamatórios podem levar a maior resistência à insulina destruindo células pancreáticas, antagonizando a ação da insulina ou alterando a sinalização da insulina (Taylor & Mich, 1999; Chang & Lim, 2012).

Ao mesmo tempo, a infeção periodontal, condicionada por células fagocitárias como monócitos, pode induzir um estado crónico de resistência à insulina, contribuindo para o ciclo hiperglicémico agravando o controlo da glicémia (Alves *et al.*, 2007; Stanko & Holla, 2014). A acumulação de AGEs aumenta a destruição tecidual, resultando em doença periodontal mais grave e maior dificuldade de controlar a glicemia do diabético (Alves *et al.*, 2007).

O complexo do metabolismo das bactérias e compostos inflamatórios, produzidos localmente pela inflamação crónica dos tecidos periodontais, entram na circulação pelo epitélio da bolsa, que levam à resistência insulínica (Javed *et al.*, 2014).

Lipopolissacáridos e mediadores inflamatórios foram identificados por crescimento significativo em doentes com periodontite crónica. Estes mediadores têm demonstrado influência no metabolismo lipídico e neutralizam o mecanismo da insulina (Slavicek & Slavicek, 2008).

Foi demonstrado que o TNF- α induz resistência à insulina e potencia a progressão da doença periodontal, piorando o estado da diabetes (Pucher & Stewart, 2004; Chang & Lim, 2012).

Os tratamentos periodontais têm demonstrado uma diminuição nos níveis séricos dos mediadores inflamatórios em doentes com e sem diabetes (Chang & Lim, 2012).

3.1.3 Inter-relação bidirecional

Em geral os mecanismos que explicam as complicações microvasculares e macrovasculares clássicas da diabetes também são os mesmos para o periodonto (Stanko & Holla, 2014).

Para além da diabetes, os níveis de IL-6 e CRP (Proteína C reativa) estão elevados na periodontite e adipócitos estão presentes tanto em doentes com diabetes como em periodontite (Preshaw *et al.*, 2011).

Cianciola (1982) *in* Stanko & Holla, (2014) referem uma maior prevalência de gengivite e periodontite em crianças com diabetes tipo I do que em crianças sem diabetes com índice de placa semelhante.

Ervasti (1985) *in* Stanko & Holla (2014) observou maior hemorragia em doentes com controlo diabético pobre comparando com não diabéticos ou diabéticos controlados. Doentes com diabetes tipo II têm maior inflamação gengival do que os sujeitos sem diabetes.

Alterações imunológicas:

A inflamação crónica produz radicais livres de oxigénio que ativam metaloproteinases, que degradam o colagénio do ligamento periodontal, diminuindo a fixação ao processo alveolar e aumentando a profundidade do sulco gengival (Alves *et al.*, 2007).

Em diabéticos, a atividade dos neutrófilos polimorfonucleares está modificada pela diminuição da quimiotaxia, aderência, fagocitose e destruição intracelular. Desta forma, a capacidade imunológica e resposta inflamatória ficam diminuídas. Doentes diabéticos apresentam níveis séricos e salivares de IL-1, fator de necrose tumoral alfa e PGE₂ mais elevados do que em não-diabéticos.

Tabela 5 – Marcadores inflamatórios e seus efeitos (fonte própria)

IL-1	Perda de inserção conjuntiva e reabsorção óssea alveolar
IL-6	Aumentada em DP e envolvida na retinopatia diabética
PGE ₂	Vasodilatação, permeabilidade vascular, estimula síntese de metaloproteinases, síntese de colagenases por osteoblastos, que favorece reabsorção óssea
TNF- α	Bactérias gram- ativam macrófagos que produzem TNF- α , estimula a expressão de prostaglandinas, produção de enzimas líticas (metaloproteinases), limita reparação por apoptose, aumenta resistência insulínica

Alterações nos tecidos:

Alterações do tecido conjuntivo: Os AGEs produzem ligações intermoleculares covalentes no colagénio. O colagénio glicosilado é o menos sensível à degradação enzimática, dificultando uma cicatrização normal do colagénio da membrana basal glomerular exposto a metaloproteinases (Alves *et al.*, 2007).

O crescimento do ligamento periodontal está diminuído quando o fator de crescimento de fibroblastos tem expressão básica alterada devido aos níveis de glicose em diabéticos (Alves *et al.*, 2007).

A fibronectina altera-se, levando a mudanças morfológicas e morte das células do ligamento, e diminuição da quimiotaxia das células do ligamento para o fator de crescimento derivado de plaquetas, dificultando a cicatrização em doentes diabéticos e a destruição grave na doença periodontal (Alves *et al.*, 2007).

Alterações microvasculares: A hiperglicemia modifica o balanço metabólico, destacando-se a glicosilação de proteínas, glicosilação de colagénio da parede dos vasos, aumento da agregação plaquetária, aumento da permeabilidade vascular, etc (Alves *et al.*, 2007).

Essas alterações vasculares no diabético alteram a difusão de oxigénio, transporte de nutrientes, migração de polimorfonucleares e monócitos/macrófagos e a difusão de anticorpos, aumentando a suscetibilidade dos tecidos à doença periodontal (Alves *et al.*, 2007).

Cicatrização e resposta ao tratamento:

Há vários fatores, fruto dos resultados associados sobre as funções celulares que levam a efeitos como: diminuição da síntese do colagénio pelos fibroblastos, aumento da degradação pela collagenase, glicosilação do colagénio na margem da ferida e defeitos de remodelação e rápida degradação do colagénio recém-sintetizado, cruzamento deficiência do colagénio (Lindhe, 2005)

Em doentes com diabetes bem controlados, a resposta clínica e microbiológica à raspagem e alisamento radicular parecem similares em indivíduos não diabéticos. No entanto e embora doentes mostrem melhorias nos parâmetros clínicos periodontais imediatamente depois da terapia, doentes com controlo metabólico pobre têm maior e mais rápida recorrência em bolsas profundas e resposta desfavorável a longo prazo (Mealey & Oates, 2006).

A saúde oral tem uma franca relação com diabetes *mellitus*, tal como com dislipidémia. Neste estudo investigaram os níveis de apolipoproteína B e lipoproteína de baixa densidade oxidada no fluido crevicular gengival em doentes com diabetes tipo II, comparando com indivíduos saudáveis (Noguchi *et al.*, 2013).

Através dos testes de ELISA analisaram estes dois parâmetros tendo sido observada uma correlação entre profundidade de sondagem e hemorragia à sondagem com hemoglobina A1c. A concentração de apolipoproteína B e lipoproteína de baixa densidade oxidada no fluido crevicular foi significativamente maior nos indivíduos com diabetes do que nos saudáveis.

Sendo assim, o fluido crevicular é um parâmetro que útil como fonte de diagnóstico não só para o estado oral dos doentes, como também a nível sistémico.

3.2 Periodontologia na DM

3.2.1 Diagnóstico de DM através do Periodonto

Há alguns anos reconheceu-se que a saúde oral está ligada à saúde em geral (Lalla, Kunzel, Burkett, Cheng, & Lamster, 2011).

Diabetes *mellitus* é 2 vezes mais prevalente em doentes com periodontite comparando com sujeitos com periodonto saudável (Beikler, Kuczek, Petersilka, & Flemming, 2002). Muitos destes doentes com periodontite podem ter diabetes por diagnosticar, cerca de um terço, tal como de outras doenças sistémicas (Lalla *et al.*, 2011; Rosedale & Strauss, 2012).

Estudos mostram uma elevada sensibilidade e especificidade relativamente entre GCB (*gingival crevicular blood*) e FSB (*finger stick blood*) (Rosedale & Strauss, 2012).

A partir dos 45 anos deve-se acautelar a presença desta patologia metabólica e repetir a avaliação de 3 em 3 anos. Mais cedo devem estar atentas as pessoas de risco como, obesidade, parente em 1º grau com diabetes, população étnica de alto risco, nascimento com excesso de peso (> 4,05 kg), diabetes gestacional, hipertensão arterial e alto nível de colesterol e triglicéridos (Beikler *et al.*, 2002).

Alguns doentes referem maior facilidade para comunicar com médicos dentistas do que com o médico (Rosedale & Strauss, 2012).

Lalla e coautores determinaram fiabilidade na identificação do risco de diabetes no tratamento dentário, usando poucos recursos. Os critérios requeridos foram a falta de

pelo menos 4 dentes ou 26% de bolsas periodontais e uma HbA1c superior a 5,7% (Lalla, Kunzel, Burkett, Cheng, & Lamster, 2011).

Outro estudo teve como propósito avaliar o exsudado sanguíneo do tecidos gengivais durante a examinação rotineira do periodonto, em dentes anteriores, podendo ser usado para determinar os níveis de glucose (Beikler *et al.*, 2002).

Foram comparados 3 microlitros de sangue retirado da bolsa periodontal com hemorragia à sondagem, e foi avaliado num dispositivo que monitoriza a glucose. Como controle foi avaliada no mesmo dispositivo a mesma quantidade de sangue retirado do dedo (Beikler *et al.*, 2002). No entanto, em doentes em que não há hemorragia espontânea na sondagem periodontal, ou em gengivas especialmente sensíveis, esta recolha pode ser mais dolorosa (Rosedale & Strauss, 2012).

Os resultados variaram entre 3,57 mmol/l e 18,01 mmol/l. Os valores obtidos a partir da bolsa periodontal e do dedo mostraram uma alta correlação intradoente (Beikler *et al.*, 2002).

Relativamente a este teste, a maioria refere sentir-se confortável com o mesmo, muito poucos doentes se sentem ansiosos. Sendo que 51% prefere o GCB, enquanto 31,4% prefere o FSB, e os restantes não têm qualquer preferência (Rosedale & Strauss, 2012).

Sendo assim, o exame periodontal pode ser utilizado para despiste de diabetes *mellitus* no gabinete dentário (Beikler *et al.*, 2002), mas este parâmetro de diagnóstico deve ser uma escolha do doente realizar ou não, pois alguns deles mostram alguma resistência sobre questões médicas serem avaliadas numa visita ao consultório dentário (Rosedale & Strauss, 2012).

Existem, algumas desvantagens a ter em conta neste caso, como: as amostras de sangue oral levam mais tempo a atingir os valores necessários, necessariamente devido à contaminação salivar que pode diluir a amostra (Rosedale & Strauss, 2012).

Este teste é bem recebido por doentes e profissionais, suportando assim a sua implementação no consultório do médico dentista (Barasch *et al.*, 2012).

Muitos doentes questionados dizem ir pelo menos uma vez por ano ao médico dentista, e normalmente é sempre o mesmo. Sendo mais frequente a ida ao médico dentista do que ao médico, a monitorização de alguns parâmetros gerais da saúde possíveis na clínica dentária, torna-se pertinente, permitindo assim um diagnóstico

como por exemplo de diabetes ainda por diagnosticar (Friman, Golestani, Kalkali, Wardh, & Hultin, 2013).

3.2.2 Conhecimento, percepção e consciência sobre diabetes e doença periodontal

Commisso *et al.* (2011) estudaram a condição da saúde oral numa população com diabetes tipo 2 associando o controlo glicémico e estilo de vida.

As variáveis avaliadas foram: idade, tempo com diabetes, parâmetros diabéticos, fármacos e higiene oral. Avaliaram a presença de placa, mobilidade dentária, cáries e gengivite. Cerca de um terço de 118 doentes foram excluídos por edentulismo. Da amostra estudada, 60% apresentam placa bacteriana e gengivite.

As conclusões retiradas deste estudo indicaram que a população diabética tem cuidados da saúde oral escassos, tornando-se evidente que será necessária maior atenção para o risco de doença periodontal (Comisso *et al.*, 2011).

3.3. Tratamentos periodontais em diabéticos

Numa meta-análise ficou demonstrada uma redução significativa de HbA_{1c} e de nível plasmático de glucose em jejum através do tratamento periodontal. No entanto é difícil quantificar a relevância clínica relativamente ao controlo da glicémia (Corbella, Francetti, Taschieri, Siena, & Fabbro, 2013), mas sabe-se que por cada descida de 1% da HbA_{1c}, há uma diminuição de risco de qualquer complicação da diabetes na ordem dos 21% (Ota *et al.*, 2013).

Níveis de HbA_{1c} reduziram depois de tratamentos periodontais de forma equiparada a um segundo fármaco no regime farmacológico de um diabético (Chapple & Genco, 2012).

Em contraste, outros estudos não encontraram significância na alteração do controlo glicémico após tratamento periodontal ou os resultados não são possíveis de generalizar para toda a população (Chang & Lim, 2012; Corbella *et al.*, 2013).

Autores identificaram num estudo com 456 doentes uma redução de 0,66% de HbA_{1c} como resultado de tratamento periodontal. (Preshaw *et al.*, 2011)

Em 2008, Darré *et al.* elaboraram uma meta-análise de 9 estudos com 485 doentes e encontraram uma redução de 0,46% nos parâmetros periodontais e 0,79% dos níveis HbA_{1c} após tratamento periodontal e ainda, em 2010, noutra meta análise de 5

estudos com 371 doentes verificaram uma redução de cerca de 0,4% com um follow-up de 3 a 9 meses após tratamento periodontal (Preshaw *et al.*, 2011).

Em doentes que receberam pelo menos um tratamento cirúrgico, os valores foram 0,25% mais baixos do que os que não receberam tratamento cirúrgico. (Preshaw *et al.*, 2011).

Noutro estudo, de Kiran *et al.*, (2005) estes compararam o efeito no controlo metabólico em diabetes tipo II, depois de raspagem e alisamento radicular e noutro grupo sem qualquer tratamento. Estes autores observaram que no grupo tratado, passados 3 meses, os níveis periodontais desceram, tal como a HbA_{1c}, ao contrário do grupo não tratado em que este parâmetro subiu um pouco.

Num estudo, realizado por Moeintaghavi *et al.*, (2012) com 40 doentes com diabetes tipo II (Hb1_c= 8,72) e periodontite crónica foi avaliado o efeito dos tratamentos periodontais em diabéticos. Neste estudo, um grupo de 20 realizou tratamentos periodontais não cirúrgicos, isto é, raspagem e alisamento radicular, enquanto o grupo controlo, constituído pelos restantes 20 elementos não recebeu qualquer tratamento. Ambos os grupos foram reavaliados 3 meses depois.

O estudo tomou como pré-requisito de inclusão, apenas doentes que não mudaram a terapêutica e regime para controlo diabético durante os 3 meses do estudo.

Os parâmetros avaliados foram: índice gengival, índice de placa, profundidade de sondagem, nível de inserção, glicémia em jejum, HbA_{1c}, colesterol total, triglicéridos e níveis de colesterol.

Todos os valores subiram no grupo controle e desceram no grupo com tratamento, exceto, HbA_{1c} que se manteve igual no grupo controlo e desceu apenas no grupo que recebeu tratamento periodontal, embora a alteração não tenha sido significativa.

Desta forma, a terapia periodontal não cirúrgica pode melhorar o controlo metabólico na diabetes, ao contrário do que refere Promsudthi *et al.*, (2005) que não encontraram redução nos níveis de HbA_{1c} depois de tratamento periodontal mecânico combinado com doxiciclina sistémica (Moeintaghavi *et al.*, 2012).

Uma das limitações deste estudo foi a duração do mesmo, que foi muito curto. Morrison *et al.* (1980) e Lowenguth *et al.* (1995) in Moeintaghavi *et al.* (2012) sugerem um período de um mês já Badersten *et al.* (1981) in Moeintaghavi *et al.* (2012)

acreditam que o máximo de reinserção dos tecidos nas bolsas de mais de 4 mm ocorre 4 a 5 meses depois do tratamento e pode aumentar até 12 meses em bolsas com 12 mm de profundidade.

Navarro-Sanchez *et al.*, (2007) e Faria-Almeida *et al.*, (2006) in Zhang *et al.*, (2013) compararam os efeitos de tratamentos periodontais não cirúrgicos em doentes diabéticos tipo II e não diabéticos, mostrando uma clara melhoria nos níveis de HbA1c no primeiro grupo.

Outro estudo refere que a terapia periodontal não mostra efeitos significativos nos dados médicos da diabetes envolvendo doentes insulín-dependentes e não dependentes.

Embora alguns autores não encontrem efeitos adicionais na redução de bolsas periodontais e ganho de inserção com um único tratamento periodontal não cirúrgico, a repetição do mesmo pode reduzir a proporção de bactérias periodonto-patogénicas na placa subgengival. Sigush *et al.*, (2005) in Zhang *et al.*, (2013) descreveram este conceito de tratamento como *enhance root planing*, em que há uma terapia adicional ao tratamento inicial, com melhores resultados a longo prazo em doentes que sofrem de periodontite agressiva. Para a periodontite crónica ainda terá de ser demonstrada em diabéticos.

King *et al.*, (2011) in Zhang *et al.*, (2013) demonstraram a possibilidade de aumento de infeção pós-operatória quando os valores da glucose 24 horas, depois da cirurgia não cardíaca, é maior que 150 mg/dl, complicando desta forma os resultados dos tratamentos cirúrgicos.

Aqui, os profissionais deparam-se com o dilema para determinar quando avançar para cirurgia ou ficar a fase de manutenção (destarização profilática) depois do tratamento inicial periodontal (Zhang *et al.*, 2013).

Neste estudo de Zhang *et al.*, (2013) a amostra foi dividida em dois grupos, um que recebeu tratamento periodontal não cirúrgico (SRP) e o outro como grupo de controlo que não recebeu. O grupo tratado ao fim de 3 meses foi subdividido em ERP (*enhance root planing*) e o outro com terapia de suporte profilático.

Os resultados obtidos foram uma melhoria na HbA1c e na concentração plasmática de glucose depois de SRP, alterações significativas em relação ao grupo controlo. Também a condição periodontal sofreu melhorias comparando com o grupo

controle, a profundidade das bolsas diminuiu com maior significado no primeiro subgrupo do que no grupo submetido a subprofilaxia (Zhang et al., 2013).

Noutro estudo, onde Telgi *et al.*, (2013) investigaram os efeitos da terapia periodontal não-cirúrgica no controle glicémico em doentes com diabetes tipo II. Estes foram divididos em 3 grupos e a cada um foram destinadas técnicas diferentes de higienização.

Grupo A - Raspagem, escovagem e bochecho

Grupo B - Escovagem e bochecho

Grupo C - Escovagem

Passados 3 meses avaliaram-se parâmetros periodontais e de diabetes.

Os autores concluíram que no grupo C as diferenças não foram significativas, por outro lado o grupo A e de seguida o B mostraram grande melhoria, quer a nível periodontal, quer no metabolismo da glicose, sobretudo no grupo A.

3.3.1 Antibióticos como coadjuvantes do tratamento periodontal

Grossi *et al.* (1997) *in* Katagiri *et al.*, (2012) declaram que os níveis de hemoglobina glicosilada, em diabéticos tipo II que recebem tratamento periodontal com antibióticos sistémicos, descem depois de 3 meses, ao contrário os níveis de hemoglobina glicosilada, após tratamento periodontal sem antibiótico, que não reduziram significativamente.

Contrariamente, no mesmo artigo Jones *et al.*, (2007) *in* Katagiri *et al.*, (2012) não demonstraram benefício depois de 4 meses do tratamento periodontal, mas a tendência em alguns estudos mostra benefícios depois do mesmo.

Algumas referências mencionam que o tratamento periodontal com ou sem terapia antibiótica como coadjuvante, melhora o controle glicémico depois do tratamento periodontal apesar de outros estudos contradizerem esta teoria (Katagiri *et al.*, 2012).

Um aumento ou decréscimo na libertação e atividade de vários mediadores inflamatórios parece ser responsável por induzir resistência insulínica. A proposta de um estudo foi examinar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico incorporando antibióticos tópicos no controle glicémico e nos mediadores inflamatórios séricos em doentes com diabetes tipo II e periodontite teoria.

Num total de 41 doentes foram sujeitos a tratamento periodontal e aplicação tópica de antibióticos, 4 vezes, durante 2 meses. Após 2 e 6 meses de tratamento avaliaram HbA1c, BOP, TNF- α , CRP alta sensibilidade (hs-CRP), IL-6 e profundidade de sondagem (PS).

Foi demonstrada uma significativa associação entre alteração de valores de HbA1c 6 meses após tratamento periodontal e as alterações na BOP, TNF- α e a PS, observável na tabela 6.

Tabela 6 – Resultado do estudo (adaptado de (Katagiri *et al.*, 2012))

	Início	2 meses	6 meses
HbA1c	7,3 \pm 0,8	7,2 \pm 0,7	7,1 \pm 0,6
PS	2,7 \pm 0,7	2,2 \pm 0,5	2,1 \pm 0,5
BOP	46,6 \pm 30,0	25,3 \pm 29,0	24,7 \pm 27,6
hs-CRP	1179 \pm 1750	1307 \pm 1991	932 \pm 1003
TNF- α	0,7 \pm 0,4	0,9 \pm 0,5	0,8 \pm 0,6
IL-6	1,2 \pm 1,0	0,9 \pm 0,6	1,1 \pm 0,6

Sendo o BOP um marcador da inflamação gengival, este resultado sugere que a terapia periodontal com antibióticos tópicos em doentes com periodontite moderada melhora o controlo glicémico resolvendo a inflamação gengival (Katagiri *et al.*, 2012).

Revisões referem o efeito positivo no uso de antibióticos como adjuvante, o que não foi observado noutro estudo (Corbella *et al.*, 2013).

Doxiciclina

Tem sido descrito que o tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC) não é suficiente para a eliminação completa dos agentes patogénicos e seus produtos das bolsas periodontais, e o TPNC com adjuvante antibiótico ajudaria na exterminação dos mesmos dos tecidos periodontais infetados (Javed *et al.*, 2014).

Javed *et al.* (2014) constataram, através de um estudo em que usaram doxiciclina num grupo e noutro não, que o TPNC com ou sem doxiciclina reduziria a hiperglicemia e inflamação periodontal em doentes diabéticos, pois houve redução de valores em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre os mesmos.

Llambés *et al.* (2005) também avaliaram a diferença de resposta em diabéticos submetidos a tratamento periodontal com e sem doxiciclina.

A amostra foi constituída por 60 doentes com diabetes tipo I e periodontite moderada a severa. Desses 30 foram tratados com terapia periodontal não cirúrgica, ensino de técnicas de higiene oral, clorhexidina 2 vezes por dia e doxiciclina 100 mg por dia durante 15 dias. Os restantes receberam o mesmo tratamento mas sem a doxiciclina.

Depois de 3 meses foi feita uma reavaliação. Verificaram, em ambos os grupos, uma significativa melhoria do estado periodontal. No entanto, em casos de bolsas superiores a 6 mm e BOP a melhoria foi mais evidente quando a doxiciclina foi usada, tal como Ramfjord *et al.* (1987) definiram. Este resultado foi mais favorável do que outros anteriormente elaborados, muito provavelmente, porque os doentes tinham melhor controlo metabólico.

Concluíram assim, que embora os dois regimes de tratamentos sejam efetivos em diabetes tipo I, o uso de doxiciclina como coadjuvante permite melhores resultados quando um melhor controlo de placa foi alcançado.

Segundo Locker e Leake (1988) *in* Promsudthi, *et al.* (2005), os doentes idosos têm uma maior prevalência de doença periodontal, e Paolisso *et al.* (1998,1999) *in* Promsudthi *et al.* (2005) referem aumento da resistência à insulina, para além disso, Bargallo *et al.* (1997) e Perry (1999) *in* Promsudthi *et al.* (2005), dizem que com a idade há um aumento da incidência e severidade da diabetes.

Com o objetivo de avaliar os tratamentos periodontais em doentes diabéticos do tipo II, mais idosos com periodontite, Promsudthi *et al.* (2005) realizaram um estudo com dois grupos de doentes.

Um grupo recebeu tratamento periodontal mecânico combinado com doxiciclina sistémica 100 mg por dia durante 14 dias, pois há evidência de uma significativa redução de TNF- α e HbA_{1c} circulante quando se usa doxiciclina. O grupo controlo não recebeu qualquer tratamento.

Avaliados os resultado o grupo tratado obteve uma melhoria do estado periodontal (29,19%) e melhoria na inserção (11,17%), contudo a redução de HbA_{1c} e glucose em jejum não foi significativa. No grupo controlo não houve qualquer alteração nas variáveis de controlo da diabetes nem a nível periodontal, exceto na perda de

inserção que aumentou. Mesmo não sendo significativo, o nível de HbA1c no grupo controlo diminuiu comparando com o grupo controlo.

Ficou claro que em doentes com mais idade há uma diminuição da destreza manual tal como uma menor capacidade para apreender novas técnicas de higiene oral, como escovar os dentes e uso de fio/fita interdental para prevenir a doença comparando com jovens.

Sendo assim, Promsudthi *et al.*, (2005) concluíram que há melhorias periodontais após tratamentos periodontais com antibiótico, durante 3 meses em diabéticos e que há uma deterioração rápida na ausência de tratamento. O efeito da terapia periodontal no controlo glicémico em idosos com diabetes não controlados requer mais estudos com maior amostra.

O propósito de outro estudo de Gaikwad *et al.* (2013) foi comparar o controlo glicémico usando os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) em doentes diabéticos com periodontite crónica generalizada tratados com raspagem e alisamento radicular com e sem doxiciclina sistémica.

O grupo testado recebia o SRP com o antibiótico (25 sujeitos) e o grupo controlo apenas o SRP (25 sujeitos).

Desta forma atingiram resultados satisfatórios a nível periodontal, tal como de HbA1c, visível na tabela 7.

Tabela 7 – Variação dos níveis de HbA1c (antes e após tratamento) (adaptado de Gaikwad *et al.*, 2013)).

HbA1c	Ínício	4 meses
Grupo testado	8,39	7,00
Grupo controlo	8,06	7,11

Houve, ao fim de 4 meses, uma melhoria de 3 a 5 mm na profundidade das bolsas, embora tivessem verificado diferenças no IP, no IG não houve alterações significativas.

Alguns estudos falharam na deteção de melhorias pelo efeito da doxiciclina na profundidade de sondagem e nos valores de reinserção dos tecidos. Estes dois parâmetros foram recusados como parâmetros ideais, para avaliar o efeito positivo da doxiciclina devido a:

- Bolsas superficiais têm menor probabilidade de responder ao tratamento periodontal não cirúrgico.
- A incapacidade dos antibióticos de serem efetivos em bolsas periodontais significa que é necessário controlar o efeito dos antibióticos em bolsas profundas separadamente. Bolsas profundas exibem maiores alterações favoráveis depois do tratamento periodontal não cirúrgico, isto é, é mais comum a profundidade de sondagem alterar-se após terapia em bolsas mais profundas.

Vários estudos comprovam que a terapêutica periodontal melhora o controle glicêmico, relativamente à associação da doxiciclina serão ainda necessários mais estudos para perceber a sua relevância (Gaikwad *et al.*, 2013).

Doxiciclina e outras tetraciclina análogas têm demonstrado reduzir a glicosilação proteica nos tecidos e a nível sérico na streptozocina induzida em animais diabéticos sem aparente mudança a glicose sérica. Sendo esta uma razão para o uso da mesma para tratamentos diabéticos reduzindo glicosilação proteica (Engelbreton & Hey-Hadavi, 2011).

As implicações do estudo piloto de Engelbreton *et al.*, (2011) são uma procura de resultados que confirmem estudos em larga escala e a longo prazo.

O estudo com duração de 3 meses aplicado a 3 grupos, em que todos os sujeitos sofriam de diabetes tipo II e periodontite crónica não tratada, não havendo alterações na medicação hipoglicemiante ou insulina. O primeiro recebeu tratamento periodontal não cirúrgico associado a doxiciclina subgingival (SDD) durante 3 meses, o outro em que alteração consistiu na associação do antibiótico (ADD) apenas durante duas semanas e o grupo controlo apenas com um placebo.

Nos *follow-up* de 1 e 3 meses houve um decréscimo em todas as medidas (do metabolismo da glicose e periodontal). Aos 3 meses houve uma redução de HbA1c de 7,2 para 6,3% o que representa uma melhoria de 12,5% no grupo SDD. Em contraste, nos outros dois a alteração foi de 7,5% para 7,8% no ADD e no grupo controlo não houve qualquer alteração.

Os resultados que obtiveram foram: primeiro, SDD é aprovada como medicação adjuvante do tratamento periodontal, melhorando o estado periodontal e também diabético.

Segundo, com SDD, tal como em doentes não diabéticos, observaram um decréscimo de efeitos adversos em doentes diabéticos.

Terceiro, não houve efeitos adversos que indicassem interação entre SDD e agentes hipoglicemiantes.

Como conclusão final de Engebretson *et al.*, (2011), em sujeitos com diabetes tipo II que tomam doses estáveis de agentes hipoglicemiantes e que recebem duas vezes por dia SDD durante 3 meses em adição ao tratamento periodontal não cirúrgico verifica-se redução de HbA1c, enquanto esta terapia por pouco tempo não é suficiente.

Noutro estudo, a finalidade foi comparar a eficácia de controlo metabólico e níveis de interleucina-6 (IL-6) no fluido crevicular gengival (GCF) depois de tratamento periodontal (*full-mouth scaling and root planing*) em doentes com diabetes *mellitus* tipo II e não-diabéticos, cada grupo com 10 sujeitos. (Camargo *et al.*, 2013)

Houve reduções significativas nos parâmetros clínicos (IP, IG, PS, Nível de glucose em jejum, HbA1c, LDL, HDL, TGR e IL-6) avaliados após 3 meses do tratamento em ambos os grupos. Obteve-se melhorias nos valores de HbA1c e um aumento de TRG (triglicéridos) no grupo de doentes diabéticos, e não houve qualquer alteração nos valores de LDL/HDL e IL-6 nos dois grupos.

O volume de citocinas no GCF é proporcional ao estado de inflamação dos tecidos e pode ser reduzido após tratamento periodontal segundo Uitto (2003) in Camargo *et al.* (2013).

Navarro-Sanchez (2007) in Camargo *et al.* (2013) verificou a eficácia de tratamento periodontal não cirúrgico, entre diabéticos e não diabéticos, relativamente ao estado periodontal, controlo glicémico e níveis de IL-1 β e TNF- α , havendo semelhanças nas respostas de ambos os grupos. Os autores não encontram diferença de resposta nos grupos, encontrando um decréscimo dos parâmetros aos 3 e 6 meses.

Mengel *et al.* (2002) e Buhlin *et al.* (2003) in Camargo *et al.* (2013) referem que a periodontite está associada a um aumento dos níveis circulatórios de IL-6, e isto parece relacionado com a gravidade da doença.

Segundo, Forner *et al.* (2006) in Camargo *et al.* (2013) a concentração de IL-6 aumenta 8 horas após o tratamento, o que provavelmente se deve bacteriemia que ocorre após os procedimentos.

Em tratamentos associados à doxiciclina houve uma redução de IL-6 acompanhada da redução de HbA_{1c}, conforme referem O'Connell *et al.* (2008) in Camargo *et al.* (2013).

Concluíram, assim neste estudo, que a terapia periodontal reduz HbA_{1c}, mas níveis de TGR aumentam, em 3 meses, o que sugere a necessidade de mais estudos de investigação que confirmem estes resultados (Camargo *et al.*, 2013).

Dois estudos de comprovaram que a terapia periodontal melhora o controlo glicémico em doentes como diabetes tipo II. Ambos usando a HbA_{1c} como meio de controlo (Pucher & Stewart, 2004).

No primeiro estudo, Stewart *et al.* (2001) in Pucher & Stewart (2004) de efetuaram tratamento periodontal num grupo e não efetuaram no grupo de controlo. Após 3 meses a redução de HbA_{1c} foi mais significativa no grupo tratado do que no grupo controle, com uma diferença de 21% no primeiro caso e 9% de redução no segundo.

O segundo estudo de Grossi & Skrepinski (1997) in Pucher & Stewart, (2004) combina alisamento ultrassónico com doxiciclina sistémica ou irrigação com água, clorhexidina ou povidona iodada. A doxiciclina é uma tetraciclina modificada, que altera a resposta do hospedeiro suprimindo a atividade collagenases, aumentando a síntese proteica e secreção, inibe MMPs, bloqueia a atividade da proteína C-quinase (um passo na secreção de IL-1 β e TNF- α).

O grupo com doxiciclina teve uma redução de HbA_{1c} superior, aproximadamente de 10%. O benefício da doxiciclina resume-se em dois factos: atividade e efeitos antimicrobianos e por outro lado, devido à capacidade, anteriormente referida, do fármaco para modificar a resposta do hospedeiro.

Sastowijoto *et al.* (1990) in Pucher & Stewart, (2004) concluíram então, que o efeito de melhor controle metabólico da diabetes em periodontite sem terapia periodontal após um período de 8 meses resultou em não haver melhorias no estado periodontal destes doentes.

Está bem documentado que os doentes diabéticos com bom controlo glicémico irão responder da mesma forma à terapêutica periodontal do que os doentes não diabéticos (Pucher & Stewart, 2004).

Por outro lado, há estudos indicadores de que o tratamento periodontal não tem, estatisticamente e clinicamente, uma significativa mudança nos valores de HbA_{1c} (Pucher & Stewart, 2004).

Resistência insulínica ocorre tanto em diabéticos, como em não diabéticos durante uma infecção e durante a recuperação, com valores de 33% e 28%, respetivamente (Pucher & Stewart, 2004).

Amoxicilina

Rodrigues *et al.* (2003) *in* Botero *et al.* (2013) não encontraram benefícios no uso de amoxicilina / ácido clavulânico no controlo glicémico em diabetes tipo II. Por outro lado, O'Connell *et al.* (2008) *in* Botero *et al.* (2013) observaram uma redução de 1,5% de hemoglobina glicosilada com o uso de doxiciclina sistémica em conjunto com tratamento periodontal cirúrgico comparando com grupo placebo que foi de 0,9%.

Azitromicina

Noutro caso, a finalidade do estudo guiado por Botero *et al.* (2013) foi quantificar a mudança de HbA_{1c} após tratamentos periodontais não cirúrgicos com azitromicina (AZ) em doentes com controlo diabético pobre.

Estudos suportam o uso de AZ em tratamentos periodontais com bons resultados clínicos. Um estudo recente de Argawal, *et al.* (2012) *in* Botero, *et al.* (2013) com duração de 9 meses encontrou uma significativa redução com uso de 0,5% AZ.

Os doentes objeto deste estudo foram divididos em três grupos: num receberam terapia não cirúrgica, raspagem e azitromicina, noutros a mesma terapia não cirúrgica e um placebo e por fim os que receberam profilaxia supragengival e azitromicina (Botero *et al.*, 2013).

Os dois primeiros grupos obtiveram um maior sucesso a nível periodontal do que o terceiro grupo. A profundidade de sondagem melhorou no primeiro grupo comparando com o segundo grupo. No primeiro grupo redução de HbA_{1c} foi de 8,0% para 7,2% enquanto que no segundo grupo foi de 7,9% para 7,6%, e não houve qualquer alteração neste valor no terceiro grupo.

A conclusão a que chegaram é que a azitromicina ajuda o prognóstico quando acompanhada da terapia periodontal cirúrgica que por si só representa melhorias no estado periodontal e metabólica, por sua vez o antibiótico usado apenas com profilaxia

supragengival não apresenta benefícios periodontais e muito menos a nível metabólico (Botero *et al.*, 2013).

Minociclina

Alguns estudos de intervenção sugerem que o tratamento periodontal em situação de infecção terá sucesso podendo reduzir CRP com TNF- α e IL-6 em indivíduos sistemicamente saudáveis (Katagiri *et al.*, 2009).

O propósito do estudo seguinte foi avaliar os tratamentos periodontais, incorporando terapia antibiótica tópica e o seu efeito nos níveis de HbA1c e na sensibilidade da proteína C reativa (hs-CRP) em diabetes tipo II com doença periodontal, tendo em conta a inter-relação entre CRP e controlo glicémico (Katagiri *et al.*, 2009).

Katagiri *et al.* (2009) obtiveram uma alteração nos níveis de HbA1c no grupo tratado com alisamentos radiculares e 10 mg de minociclina tópica nas bolsas periodontais. Se neste grupo houve um decréscimo nos níveis da hemoglobina glicosilada o mesmo não aconteceu com hs-CRP. No grupo controlo não houve qualquer alteração significava nestes parâmetros. Desta forma o grupo de tratamento foi subdividido naqueles em que houve um decréscimo nos valores de hs-CRP e nos que não houve e comparou-se os níveis de HbA1c. Obtiveram, então, uma relação entre a diminuição de hs-CRP e a HbA1c.

Concluíram que o tratamento periodontal com antibiótico adequa os níveis de HbA1c para mais saudável, pela redução de CRP, devido a melhoria da resistência insulina em diabéticos tipo II com doença periodontal (Katagiri *et al.*, 2009).

O tecido adiposo produz inúmeras citocinas (adipocinas), incluindo TNF- α , IL-6 e outros mediadores. Em particular adiponectina produzida apenas por tecido adiposo, leptina, e resistina maioritariamente produzida por tecido adiposo. Grande parte destas citocinas causam resistência insulínica, contudo a adiponectina melhora a resistência insulínica. O hs-CRP (alta sensibilidade da proteína C reativa), é um marcador de inflamação que está envolvido na resistência insulínica, direta ou indiretamente, através das citocinas (Bharti *et al.*, 2011).

Adiponectina influencia a sensibilidade à insulina, por inibição de produção de glucose do fígado e inibição de absorção pelo tecido adiposo e muscular. Para além

disso, a adiponectina parece mostrar fragilidade na sensibilidade insulínica (Bharti *et al.*, 2011).

Existem estudos onde se demonstra que os níveis de adiponectina são inferiores em diabéticos comparando com não diabéticos (Bharti *et al.*, 2011).

Num estudo com objetivo de avaliar a eficácia de tratamento periodontal mecânico e farmacológico com diabetes e periodontite e a sua relação com os níveis de HbA e nível sérico de adiponectina a mostra obedecendo aos critérios de inclusão foi dividida em dois grupos, um que recebeu tratamento periodontal mecânico e farmacológico (minociclina) durante 2 meses e outro que não recebeu qualquer tratamento (Bharti *et al.*, 2011).

A metodologia seguida estabeleceu que o seguimento dos doentes seria dividido em várias consultas:

1ª Para obtenção da história clínica, exame objetivo e *full mouth* radiografias periapicais.

2ª/3ª Destinadas ao ensino de técnicas de higiene oral e destartarização

4ª/5ª Em que são feitos alisamentos radiculares

A partir da 2ª visita e até à 5ª foram sempre administrados 10 mg de minociclina em todas as bolsas periodontais após o tratamento mecânico (Bharti *et al.*, 2011).

Sendo assim, após 6 meses observaram uma melhoria nas avaliações periodontais e BOP, uma diminuição nos níveis de HbA1c e ainda um aumento do nível sérico de adiponectina. No grupo controlo não houve alterações nos parâmetros. Isto demonstrou uma correlação entre os níveis de adiponectina, TNF- α e BOP e a redução de HbA1c seis meses após o tratamento (Bharti *et al.*, 2011).

Desta forma, concluíram que os tratamentos periodontais melhoram o controlo glicémico em diabéticos tipo II (Bharti *et al.*, 2011).

3.3.2 Full-mouth disinfection

Nassar *et al.* (2013) realizaram um estudo com 40 doentes que não foram submetidos a tratamentos periodontais convencionais de alisamento, estes foram divididos em 2 grupos. O primeiro grupo foi tratado com alisamento radicular e controlo mecânico, o outro recebeu *one-stage full-mouth disinfection* combinado com controlo mecânico. A análise foi feita aos 0, 3 e 6 meses.

No grupo 1 houve uma significativa redução de hemorragia à sondagem, enquanto o grupo 2 reduziu a sondagem.

O nível de inserção melhorou nos dois grupos após 6 meses. No teste da hemoglobina glicosilada, no grupo 1 houve uma redução ao fim de 6 meses, já o grupo 2 teve uma redução, aos 3 meses e um aumento aos 6 meses. Isto, provavelmente, deve-se à ação imediata da clorhexidina que promove uma rápida redução nos microrganismos periodontopatogénicos (Nassar *et al.*, 2013).

Santos *et al.* (2013) tiveram como objetivo avaliar os efeitos clínicos da aplicação de clorhexidina no protocolo desinfeção total da boca (*full mouth disinfection*) em diabéticos tipo II não controlados com periodontite crónica generalizada.

Com uma amostra de 38 pessoas que divididas em dois grupos: um grupo para usou o protocolo de *full mouth disinfection*, gel de clorhexidina e bochecho de clorhexidina durante 60 dias, por outro lado o grupo controlo foi tratado com a terapia periodontal não cirúrgica em 24 horas com gel placebo e bochecho placebo nos 60 dias.

Parâmetros clínicos, hemoglobina glicosilada, glucose em jejum foram avaliados durante 3, 6 e 12 meses após a terapia.

Como resultados verificaram uma melhoria em todos os parâmetros, e não houve qualquer diferença significativa entre os dois grupos, na condição glicémica, concluindo que não há benefício no uso de clorhexidina (Santos *et al.*, 2013).

3.3.3 Melatonina

O objetivo do estudo seguinte foi avaliar a aplicação de gel de melatonina na cicatrização de cirurgia em defeitos ósseos periodontais induzidos em coelhos com diabetes induzida (Yousuf *et al.*, 2013).

Os coelhos foram divididos em dois grupos: grupo 1 em que o defeito periodontal foi preenchido com esponja de colagénio (*collaplug*) saturada com um gel placebo e o grupo 2 em que a saturação foi feita com 2 mg de gel de melatonina.

Em ambos os grupos, quando induzida a diabetes, houve uma aumento de expressão de RANKL RNAm, após 10 dias da aplicação de gel de melatonina este parâmetro desceu comparando com o grupo controlo (com o gel placebo).

Na histologia e morfologia, há um grande aumento da formação de novo osso e número de osteoblastos no grupo tratado com melatonina comparando com o grupo controlo. O número de osteoclastos diminuiu o grupo com melatonina (Yousuf *et al.*, 2013).

Cutando *et al.* (2013) fizeram um estudo com 30 doentes diabéticos com periodontite e 30 doentes saudáveis.

Os diabéticos foram tratados com melatonina tópica a 1% uma vez por dia durante 20 dias e o grupo controlo com placebo. Antes do tratamento os doentes diabéticos apresentavam valores mais elevados de alcalina, e ácido fosfatase, osteopontina e osteocalcina que os indivíduos saudáveis. Estes valores são elevados em casos de periodontite, pois são biomarcadores de reabsorção óssea alveolar. Depois do tratamento houve um decréscimo destes valores, tal como de IG e PS reduzindo a sua concentração na saliva.

Concluíram que o tratamento com melatonina tópica aguda na redução do IG e PS tal como dos outros biomarcadores (Cutando *et al.*, 2013).

Outros estudos referem que extração de dentes com mau prognóstico é benéfico no controlo glicémico (Katagiri *et al.*, 2012), pois garante uma eliminação completa da infeção periodontal, o que é mais difícil de através tratamento não-cirúrgico e cirúrgico periodontal (Corbella *et al.*, 2013).

Existem algumas limitações nestes estudos, como: dificuldade em saber se os doentes estão mal ou bem controlados a nível glicémico, falta de distinção entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, onde há mais fatores de risco, verificar a robustez dos resultados em comparações com falta de heterogeneidade entre estudos (Corbella *et al.*, 2013).

Conclusão

Hoje em dia, devido aos hábitos alimentares, estilo de vida e economia a percentagem de diabéticos em todo o mundo é significativa, resultando que profissionais de saúde devem usar todos os meios para prevenir e em caso de doença tratar

Por outro lado, a saúde oral nem sempre é tida em conta como uma parte da saúde geral de um indivíduo.

Sendo uma realidade demonstrada, a existência de doentes com diabetes por diagnosticar, é fundamental que todas as áreas da medicina e em especial aquelas onde a relação com a diabetes é próxima, contribuam para uma redução desse número, evitando que o diagnóstico se faça já em estados adiantados da doença, além de contribuírem para o seu tratamento.

A Medicina Dentaria é uma dessas áreas de proximidade, quer pelas repercussões orais da diabetes, quer pelas repercussões de algumas doenças orais, entre as quais se salienta a doença periodontal, na diabetes.

O médico dentista pode contribuir para o diagnóstico a partir dos sinais e sintomas encontrados na anamnese e exame objetivo, bem como ainda pelo controlo dos níveis de glicémia, possível no consultório dentário a partir de amostras de sangue colhidas no sulco gengival. O médico dentista pode, ainda, com medidas terapêuticas específicas contribuir para alteração dos parâmetros metabólicos e periodontais

Está comprovado que a periodontite é influenciada pela diabetes mellitus. A diferença de espécies na microbiota de doentes diabéticos comparando com doentes não diabéticos não está ainda totalmente esclarecida na periodontite severa, no entanto a *Porphyromonas gingivalis* tem maior prevalência em doentes diabéticos.

Foi demonstrada uma maior prevalência de espécies como *Prevotella intermedia* e *Porphyromonas gingivalis* em diabetes tipo II comparando com não diabetes, e uma maior quantidade de *Porphyromonas Gingivalis* e *Prevotella Intermedia*, nos jovens com diabetes tipo I e com periodontite do que nos mesmos mas sem periodontite

Apesar de nos doentes diabéticos a glucose no GCF estar em maior quantidade e fornecer nutrientes para os microrganismos, a prevalência e severidade da destruição periodontal é de natureza imunológica

Relativamente à diminuição dos leucócitos polimorfonucleares e defeitos na quimiotaxia verificados, estes podem danificar as defesas e avanço da infeção. No

fluido gengival, a partir de PMNs, a atividade da collagenase aumenta em doentes diabéticos, tal como de PGE2 e IL-1B, este último associa-se a níveis elevados de HbA_{1c}. A expressão de TNF- α é elevada em diabéticos, induzindo resistência à insulina e permitindo o avanço da periodontite, agravando a condição da diabetes.

O metabolismo de tecido conectivo em diabéticos está alterado, participando na perda de inserção tecidular, desta forma aumenta o risco de perda óssea alveolar e inserção, aproximadamente o triplo comparando com não-diabéticos

Quanto à influência que a periodontite tem na diabetes mellitus, as citocinas e mediadores inflamatórios que entram em circulação pelas bolsas, podem levar a maior resistência à insulina, antagonizando a sua ação ou alterando a sua sinalização contribuindo para o ciclo hiperglicémico, agravando o controlo da glicémia.

A tartarectomia regular é importante para diminuir a quantidade de placa supragengival, reduzindo a formação de placa subgengival e o risco de gengivite

A raspagem e alisamento radicular, apesar de existirem estudos contraditórios, permitem uma redução dos níveis de HbA_{1c} e da concentração plasmática de glucose.

A associação da terapêutica básica periodontal à terapêutica com fármacos, poderá contribuir melhorar a doença periodontal mas apenas em determinadas situações clínicas e circunstâncias de manuseamento:

A doxiciclina que quando usada em parceria com a terapêutica básica periodontal não apresenta qualquer benefício para os níveis de glicémia, mas se existirem bolsas com mais de 6 mm, recidiva ou insucesso do tratamento periodontal os resultados mostrarão benéficos periodontais evidentes.

Também a azitromicina e a minociclina utilizadas nestas condições, parecem contribuir para uma melhoria dos parâmetros metabólicos e periodontais; isoladamente a utilização destes fármacos não apresentam benefícios, embora ainda sejam necessários mais estudos

O full-mouth disinfection tem efeitos positivos a nível metabólico a curto prazo, mas a longo prazo os valores regridem, não apresentando benefício o recurso a esta metodologia.

A melatonina é um coadjuvante a ter em conta, uma vez que mostra melhorias na formação de tecido conjuntivo e resultados positivos a nível da DM.

Bibliografia

Alves, C., Andion, J., Brandão, M., & Menezes, R. (2007). Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao Diabetes Melito. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000700005>.

American Academy of Periodontology. (2011). Comprehensive Periodontal Therapy: A Statement by the American Academy of Periodontology. *Journal of Periodontology*, 82(7), 943-949. doi: 10.1902/jop.20.117001

Amorim, J. L. (1994). Antibióticos em Periodontia: Indicações e Usos. *Revista Odontológica do Brasil Central* 4 (12), 22-25. Disponível em <http://www.robrac.org.br/seer/index.php/ROBRAC/article/viewFile/361/329>

Andreani, T., Souto, E.B., Silva, A. M., Lopes, C. A. (2009). Miméticos do “glucagon-like peptide-1” (GLIP-1) e o seu potenional farmacêutico no controlo da diabetes tipo 2 e da obesidade. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa pp. 94-102.

Armitage, G. C. (2003). Diagnosis of Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology*, 74, 1237-1247 doi: 10.1902/jop.2003.74.8.1237.

Armitage, G. C. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal disease. *Periodontology* 2000, 34, pp. 9-21 Disponível em http://www.perioimplantelsalvador.com/Informacion/bibliografia/diagnostico_clasificacion_ep_armitage.pdf

Barasch, A., Safford, M. M., Qvist, V., Palmore, R., Gesko, D., & Gilbert, G. H. (2012). Random Blood glucose testing in dental practice: A community-bases feasibility study from the Dental Practice-Based Research Network *The Journal of American Dental Associatin*, 143(3), pp. 262-269 Disponível em <http://jada.ada.org/content/143/3/262>

Bascones-Martinez, A., Matesanz-Perez, P., Escribano-Bermejo, M., González-Moles, M.-Á., Bascones-Ilundain, J., & Meurman, J. (1 de Setembro de 2011). Periodontal disease and diabetes - Review of the literature. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirurgia Oral*, 16(6), pp. 722-729 doi: 10.4317/medora.17032

Beck M., (27 de Julho de 2011). Protocolo assistencial de manejo da cetoacidose diabética e estado hipergliemico hiperosmolar. *Protocolo Assistencial Hospital Universitário de Santa Maria*.

- Beikler, T., Kuczek, A., Petersilka, G., & Flemming, T. F. (2002). In-dental-office screening for diabetes mellitus using gingival crevicular blood. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, pp. 216-218. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290306.x
- Bharti, P., Katagiri, S., Nitta, H., Nagasawa, T., Kobayashi, H., Takeuchi, Y., . . . Izumi, Y. (22 de Novembro de 2011). Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obesity Research & Clinical Practice*, 7, 129-138. doi: 10.1016/J.ORCP.2011.11.005
- Botero, J.E., Yepes, F.L., Ochoa, S.P., Hincapie, J.P., Roldan, N., Ospina, C., . . . Becerra, M. A. (2013). Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glyemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontal Research*, 48, 706-712. doi: 10.1111/jre.12.058
- Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Jameson, J. L. (2002). *Harrison Medicina Interna* (5ª ed ed., Vol. II). McGraw - Hill Interamericana do Brasil Ltda Cap.333 (13).
- Calas-Bennasar, Bousquet, P., Jame, O., Orti, V., & Gibert, P. (2005). Examen clinique des parodontites Clinical examination of periodontal diseases. *EMC - Odontologie*, pp. 181-191 doi: 10.1016/j.emcodo.2005.01.005
- Camargo, G. A., Lima, M. A., Fortes, T. V., Souza, C. S., Jesus, A. M., & Almeida, R. P. (2013). Effect of periodontal therapy on metabolic control and levels of IL-6 in the gingival crevicular fluid in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Dental Research*. Disponível em: <http://www.ijdr.in/text.asp?2013/24/1/110/114953>
- Chang, P-C., & Lim, L. P. (24 de Agosto de 2012). Interrelationships of periodontitis and diabetes: A review of the current literatura. *Journal of Dental Sciences*, 7, 272-282 Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.jds.2012.02.002>
- Chapple, I., & Genco, R. (14 de Novembro de 2012). Diabetes and periodontal disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Disease. *Journal of Periodontology*, 84(4), 106-112.
- Chen, F.-M., & Jin, Y. (2010). Periodontal Tissue Engineering and Regeneration: Current Approaches and Expanding Opportunities. *Tissue Engineering Part B*, 16 (2), 219-255 doi: 10.1089/tem.teb.2009.0562
- Cochran, D. L. (Agosto de 2008). Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 79(8), 1569-1576 doi: 10.1902/jop.2008.080233

Comisso, L., Monami, M., & Mannucci, E. (2011). Periodontal disease and oral hygiene habits in a type 2 diabetic population. *International Journal of Dental Hygiene*, 9, 68-73 doi:10.1111/j.1601-5037.2009.00439.x.

Corbella, S., Francetti, L., Taschieri, S., Siena, F. D., & Fabbro, M. (Setembro de 2013). Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, 4(5), pp. 502-509 doi: 10.1111/jdi.12088

Costanzo, L. S. (2000). *Fisiologia* (2ª ed ed.). McGraw - Hill Interamericana do Brazil Ltda Cap.9.

Cutando, A., López-Valverde, A., Gómez-de-Diego, R., Arias-Santiago, S., & Vivente-Jiménez, J. (2013). Effect of gingival application of melatonin on alkaline and acid phosphatase, osteopontin and osteocalcin in patients with diabetes and periodontal disease. *Medicina Oral Parologia Oral Cirurgia Bucal*, 18(4) 657-663 doi: 10.4317/medoral.18832.

Darré, L., Vergnes, J.-N., Gourdy, P. & Sixou, M. (22 de Outubro de 2008). Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of intervencional studies. *Diabetes & Metabolism*, 34, 497-506 doi: 10.1016/j.diabet.2008.03.006

Dye, B. A. (2012). Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology* 2000, 58, 10-25 doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00413.x.

Emery, O., & Degorce, T. (7 de Maio de 2003). Traiter les maladies parodontales aujourd'hui Une revue de la littérature. *Clinique parodontologie*(17/18), 1151-1159.

Engelbreton, S., Gelato, M., Hyman, L., Michalowicz, B. S., & Schoenfeld, E. (Setembro de 2013). Design features of the Diabetes and Periodontal Therapy Trial (DPTT): A multicenter randomized single-masked clinical trial testing the effect of nonsurgical periodontal therapy on (HbA1c) levels in subjects with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Contemporary Clinical Trials*, 36, 515-526 Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2013.09.010>

Engelbreton, S. P., & Hey-Hadavi, J. (30 de Junho de 2011). Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: A pilot study. *Pharmacological Research*, 64, 624-629 doi: 10.1016/j.phrs.2011.06.24

Esmeili, T., Ellison, J., & Walsh, M. M. (7 de Outubro de 2010). Dentists' attitudes and practices related to diabetes in the dental setting. *Journal of Public Health Dentistry*, 70, pp. 108-114 doi: 10.1111/j.1752-7325.209.00150.x

Florkowski, C. (2013). HbA1c as a Diagnostic Test for Diabetes Mellitus - Reviewing the Evidence. *Clinical Biochemistry*, 34, 75-83. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799221/>

Friman, G., Golestani, G., Kalkali, A., Wardh, I., & Hultin, M. (Dezembro de 2013). Patients Experiences of Medical Screening Performed by Dental Services: A Qualitative Study. *Open Journal of Stomatology*, 3, pp. 497-503 Disponível em <http://dx.org/10.4236/ojst.2013.39081>

Gaikwad, S. P., Gurav, A. N., Shete, A. R., & Desarda, H. M. (2013). Effect of scaling and root planing combined with systemic doxycycline therapy on glycemic control in diabetes mellitus subjects with chronic generalized periodontitis: a clinical study. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 43, 79-86 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5051/jpis.2013.43.2.79>

Gama, C. S., Fischer, R. G., & Figueiredo, C. d. (s.d.). A influência de fatores genéticos na patogênese da doença periodontal. *PerioMédica.com*. Obtido em 29 de Agosto de 2014, de <http://www.periodontiamedica.com.br/a-influencia-de-fatores-geneticos-na-patogenese-da-doenca-periodontal/>

Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2013). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103, 137-149 Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.1.002>

Guimarães, S., Moura, D., & Silva, P. S. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas* (5ª ed ed.). Porto Editora Cap XII (48).

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Tratado de Fisiologia Médica* (11ª ed ed.). (B. A. Martins, Trad.) Elsevier Editora Lda Cap.78.

HYPERLINK "<http://www.propdental.es/en/periodontal-disease/full-mouth-disinfection/>" 11/08/2014 (14.15)

Javed, F., Ahmed, H. B., Mehmood, A., Bain, C., & Romanos, G. E. (Janeiro de 2014). Effect of nonsurgical periodontal therapy (with or without oral doxycycline delivery) on glycemic status and clinical periodontal parameters in patients with

prediabetes: a short-term longitudinal randomized case-control study. *Clinical Oral Investigations*.

Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*, 383, 1068-1083 Disponível em [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)

Katagiri, S., Nitta, H., Uchimura, I., Izumiyama, H., Inagaki, K., Kikuchi, T., . . . Izumi, Y. (24 de Janeiro de 2009). Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83, 308-315 doi: 10.1016/j.diabres.2008.10.016

Katagiri, S., Nagasawa, T., Kobayashi, H., Takamatsu, H., Bharti, P., Izumiyama, H., . . . Noda, M. (Agosto de 2012). Improvement of glycemic control after periodontal treatment by resolving gingival inflammation in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Journal of Diabetes Investigation*, 3(4), 402-409 doi: 10.1111/j.2040-1124.2012.00209.x

Kidambi, S., & Patel, S. B. (2008). Diabetes mellitus: Considerations for Dentistry. *Journal of the American Dental Association*, 139(5), pp. 8-18 Disponível em http://jada.ada.org/content/139/suppl_5/8S.

Kiran, M., Arpak, N., Unsal, E., & Erdogan, M. (2005). The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, 266-272 doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00658.x.

Lalla, E., Kunzel, C., Burkett, S., Cheng, B., & Lamster, I. (2011). Tooth loss, pocket depth, and HbA1c information collected in a dental care setting may improve the identification of undiagnosed diabetes. *Journal of evidence-based dental practice special issue - periodontal and implant treatment*, 90, pp. 855-860. doi: 10.1016/j.jebdp.2012.03.009

Lindhe, J., Karring, T., & Lang, N. P. (2005). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral* (4ª ed ed.) Cap. 1,2 e 6. Guanabara Koogan.

Llambés, F., Silvestre, F.-J., Hernández-Mijares, A., Guiha, R., & Caffesse, R. (2005). Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, 915-920. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00736.x.

Matos, B. C., Azoubel, E., Azoubel, M. C., & Oliveira, V. M. (Dezembro de 2012). Uso da antibicoterapia sistêmica no tratamento da doença periodontal: uma discussão crítica. *Revista Periodontia*, 22(04), pp. 15-23.

Mealey, B. L., & Oates, T. W. (2006). Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology*, 77(8), 1289-1303. doi: 10.1902/JOP.2006.050459

Meira, A. T., Todescan, S. C., Azoubel, E., Bittencourt, S., & Azoubel, M. F. (Março de 2007). Uso de antimicrobianos locais em periodontia: uma abordagem crítica. *Revista Periodontia*, 17 -(1).

Moeintaghavi, A., Arab, H., Bozorgnia, Y., Kianoush, K., & Alizadeh, M. (22 de Junho de 2012). Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetic: a randomized controlled clinical trial. *Australian Dental Journal*, 57, 31-37. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011

Moraes, M. (2010). *Expressão imuno-histoquímica das proteínas RANK, RANKL e OPG em cistos radiculares e cistos dentígeros*. Dissertação, Universidade federal do Ri Grande do Norte Centro de Ciências da Saúde, Odontologia.

Mubarak, S. A., Rass, M. A., Alsuwyed, A., Al-Zomam, K., Sohail, A. A., Sobki, S., . . . Dandona, P. (2010). A nem paradigm between mechanical scaling and root planing combined with adjunctive chemotherapy for glycated hemoglobin improvement in diabtics. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 2, 158-164. doi: 10.101/j.jdm.2010.08.006.

Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 40, 11-28. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00141.x

Nassar, P. O., Poleto, R., Salvador, C. S., Felipetti, F. A., & Nassar, C. A. (Outubro de 2013). One-stage full-mouth disinsection and basic periodontal treatment in patients with diabetes mellitus. *Journal of Public Health*, 22, 81-86. doi: 10.1007/s10389-013-0596-1.

Noguchi, E., Kato, R., Ohno, K., Mitsui, A., Obama, T., Hirano, T., . . . Yamamoto, M. (24 de Setembro de 2013). The apolipoprotein B concentration in gingival crevicular fluid increases in patients with diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.09.016>

Nolan, C. J., Damm, P., & Prentki, M. (2011). Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention ad management. *Lancet*, 378, 169-181. doi: 10.106/S0140-6736(11)60614-4.

Ohlrich, E. J., Cullinan, M. P., & Leichter, J. W. (Dezembro de 2010). Diabetes, periodontitis, and the subgingival microbiota. *Journal of Oral Microbiology*, 2:5818 (Systemic Disease and Oral Bacteria). doi: 10.3402/jom.v2i0.5818

Ota, M., Seshima, F., Okubo, N., Kinumatsu, T., Tomita, S., Okubo, T., & Saito, A. (7 de Janeiro de 2013). A Collaborative Approach to Care for Patients with Periodontitis and Diabetes. *Bull Tokyo Dent Coll*, 54, pp. 51-57. Disponível em <http://dx.doi.org/10.2209/tdcpublishation.54.51>

Picolas, D. K., Lerchen-Sehm, J., Abron, A., Fine, J. B., & Papapanou, P. N. (2005). Infection patterns in chronic and aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, pp. 1055-1061.

Pihstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (19 de Novembro de 2005). Periodontal diseases. *The Lancet*, 366(19), pp. 1809-1820 doi:10.1016/S0140-6736(05)67728-8

Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2011). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55, pp. 21-31. doi:10.1007/s00125-011-2342-y.

Promsudthi, A., Pimapsri, S., Deerochanawong, C., & Kanchanasita, W. (2005). The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Diseases*, 11, 293-298. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01119.x

Pucher, J., & Stewart, J. (2004). Periodontal Disease and Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*, 4, 46-50. doi: 10.1007/s11892-004-0011-y.

Quirynen, M., Teughels, W., Pauwels, M., & van Steenberghe, D. (2005). One-Stage, Full-mouth Disinfectin: Fiction or Reality? *Periodontal Practice Today*, 2(2), pp. 85-90. doi: 10.1111/j.1600-0757.2008.00292.x

Quirynen, M., De Soete, M., Boschmans, G., Pauwels, M., Coucke, W., & Teughels, W. (2006). Benefit of "one-stage full-mouth disinfection" is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 33, pp. 639 -647. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00959.x

Ranney, R. R., Debski, B. F., & Tew, J. G. (1981). Pathogenesis of gingivitis and periodontal disease in children and young adults. *Pediatric Dentistry*, 3, 89-100 Disponível em <http://www.aapd.org/assets/1/25/Ranney-03-S1.pdf>

Rato, Q. (2010). Diabetes mellitus: um problema de saúde global. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29(04).539-543.

Disponível: <http://www.spc.pt/dl/rpc/artigos/1186.pdf>

Rosedale, M. T., & Strauss, S. M. (2012). Diabetes Screening at the periodontal visit: patient and provider experiences with two screening approaches. *International Journal of Dental Hygiene*, 10, pp. 250-258. doi: 10.1111/j.1601-5037.2011.00542

Sala, E. C., & Garcia, P. B. (2005). *Odontologia Preventiva y comunitaria Principios, métodos y aplicaciones* (3ª ed ed.). Barcelona: Masson. Cap.3 e 5

Santos, V. R., Lima, J. A., Miranda, T. S., Gonçalves, T. E., Figueiredo, L. C., Faveri, M., & Duarte, P. M. (2013). Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: Twelve-month clinical outcomes. A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 40, 155-162. doi:10.1111/jcpe.12040

Schenkein, H. (1999). The Pathogenesis of Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology*, 70(4), 457-470

Disponível em <http://www.joponline.org/doi/pdf/10.1902/jop.1999.70.4.457>.

Sima, C., & Glogauer, M. (21 de Fevereiro de 2013). Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *Current Diabetes Reports*, 13, 445-452. doi: 10.1007/s11892-013-0367-y.

Slavicek, G., & Slavicek, B. (1 de Outubro de 2008). Periodontitis and diabetes: a challenge for interdisciplinary teams. *International Journal of Stomatology & Occlusion Medicine*, 1, 58-62 . doi: 10.1007/s12548-008-0011-7.

Sousa, R. R., Castro, R. D., Monteiro, C. H., Silva, S. C., & Nunes, A. B. (2013). O Paciente Odontológico Portador de Diabetes Mellitus: Uma Revisão da Literatura. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, João Pessoa, 3(2), 71-77. Disponível em <http://dms.ufpel.edu.br/ares/bitstream/handle/123456789/266/15%202003%20diabetes%20sa%FAde%20bucal%20risco%20do%20paciente.pdf?sequence=1>

Stanko, P., & Holla, L. I. (2014). Bi directional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomedical Paper Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* Disponível em <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2014.005>

Suchett-Kaye, G., Morrier, J.-J., & Barsotti, O. (6 de Abril de 2001). Clinical usefulness of microbiological diagnostic tools in the management of periodontal disease. *Research in Microbiology*, 152, 631-639

Taylor, G., & Mich, A. A. (Março de 1999). Periodontal treatment and its effects on glycemic control A review of the evidence. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 87 no 3, 311-316. doi: 10.1016/S1079-2104(99)70214-3.

Telgi, R. L., Tandon, V., Tangade, P. S., Tirth, A., Kumar, S., & Yadav, V. (13 de Agosto de 2013). Efficacy of nonsurgical periodontal therapy on glycaemic control in type II diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 43, 177-182.

Tomofuji, T., Irie, K., Sanbe, T., Azuma, T., Ekuni, D., Tamaki, N., . . . Morita, M. (2009). Periodontitis and increase in circulating oxidative stress. *Japanese Dental Science Review*, 45, 46-51. doi: 10.1016/j.jdsr.2008.12.002.

Van der Velden, U. (2000). Diagnosis of Periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*(27), pp. 960-961.

Watanabe, K. (Abril de 2011). Periodontitis in Diabetics: Is Collaboration Between Physicians and Dentists Needed? *Disease-a-month*, 57, 206-213. doi: 10.106/j.disamonth.2011.03.007

Williams, R. C. (Agosto de 2008). Understanding and Managing Periodontal Diseases: A Notable Past, a Promising Future. *Journal of Periodontology*, 79(8), 1552-1559. doi: 10.1902/jop.2008.080182

Wolf, H. F., Rateitschak, E. M., & Rateitschak, K. H. (2006). *Periodontia (Coleção artmed de Atlas Coloridos de Odontologia)* (3ª ed ed.) 10-24,178-188,289-293. (L. C. Fruchi, Trad.) Artmed.

Yousuf, D. A., Afify, O. M., El Soudany, K. S., & Ghoniem, S. M. (2013). The effect of local application of melatonin gel on the healing of periodontal osseous defects in experimentally induced diabetes in rabbits. *Tanta Dental Journal*, 10, 48-57. doi: 10.1016/j.tdj.2013.08.00.

Zhang, H., Li, C., Shang, S., & Luo, Z. (2013). Scaling and root planing with enhanced root planing on healthcare for type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Dental Sciences*, 8, 272-280 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jds.2012.10.009>.